

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie  
-Fachbereich für Pneumologie-  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

# **Charakterisierung der histamininduzierten Bronchialobstruktion im Rahmen der unspezifischen Provokationstestung mit Hilfe der Impulsoszillometrie**

## **Dissertation**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von	Sandra Maas
Aus	Schönebeck/Elbe
Magdeburg	2012

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung

Maas, Sandra:

Charakterisierung der histamininduzierten Bronchialobstruktion im Rahmen der unspezifischen Provokationstestung mit Hilfe der Impulsoszillometrie.

-2012.- 62 Bl.: 19 Abb., 21 Tab.

### Kurzreferat

Gegenstand der Untersuchung war der Vergleich der Spirometrie und Bodyplethysmographie mit der Impulsoszillometrie, während der Durchführung einer inhalativen Provokationstestung mit Histamin. Es sollte die Eignung der Impulsoszillometrie zum Nachweis der bronchialen Hyperreaktivität überprüft werden. Zudem wurde die Korrelation mit den etablierten Parametern der Lungenfunktion,  $FEV_1$  und  $sR_{tot}$ , berechnet.

Die Patientengruppe umfasste 102 Personen, die unter Husten und intermittierender Luftnot litten, aber sowohl spirometrisch als auch bodyplethysmographisch Normalbefunde zeigten.

Es konnte nachgewiesen werden, dass mit Hilfe der Impulsoszillometrie die bronchiale Hyperreaktivität verlässlich nachzuweisen ist. Ihr Vorteil liegt vor allem im Nachweis peripherer Obstruktionen. Die geeignetsten und sensitivsten Parameter zum Nachweis der bronchialen Hyperreaktivität sind die Frequenzabhängigkeiten  $FDR$  und  $FDR_a$ , die Resonanzfrequenz  $F_{res}$ , die Gesamtimpedanz  $Z$  und die Resistance  $R_{5Hz}$ .

Die in der Untersuchung berechneten, relativ schwachen Korrelationen der impulsoszillometrischen Parameter zu dem  $FEV_1$  und zur  $sR_{tot}$  wurden erwartet und über die unterschiedlichen Messmethoden erklärt.

Zusammenfassend kann die Impulsoszillometrie als sinnvolle Ergänzung zu den klassischen Lungenfunktionsmessungen bei der Charakterisierung der bronchialen Hyperreaktivität betrachtet werden.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung .....	7
1.1. Definition Asthma.....	7
1.2. Häufigkeit .....	7
1.3. Formen des Asthma bronchiale .....	7
1.3.1. Allergisches oder extrinsisches Asthma bronchiale .....	8
1.3.2. Nichtallergisches oder intrinsisches Asthma bronchiale .....	8
1.3.3. Gemischtförmiges Asthma .....	8
1.4. Pathophysiologie.....	9
1.5. Lungenfunktionsdiagnostik beim Asthma bronchiale .....	9
1.5.1. Spirometrie .....	9
1.5.2. Bodyplethysmographie .....	10
1.5.2.1. Lungenvolumina .....	11
1.5.3. Impulsoszillometrie .....	12
1.5.4. Unspezifische Provokationstestung .....	14
1.5.5. Aerosol-Provokations-System (APS) .....	16
1.6. Fragestellung.....	18
2. Methodik .....	18
2.1. Studiendesign.....	18
2.2. Patienten .....	18
2.3. Untersuchungsablauf .....	19
2.4. Lungenfunktionelle Untersuchungen.....	19
2.5. Auswertung der Impulsoszillometrie.....	21
2.6. Qualitätskontrolle .....	23
2.7. Statistik.....	24
3. Ergebnisse .....	25
3.1. Ausgangswerte .....	25
3.2. Änderungen der klassischen lungenfunktionellen Parameter nach der Provokation .....	27
3.3. Änderung der Parameter der Impulsoszillometrie nach der Provokation .....	28
3.4. Korrelationen von FEV <sub>1</sub> und sR <sub>tot</sub> mit den Parametern der Impulsoszillometrie in der Gesamtpopulation .....	33
3.5. Korrelation von FEV <sub>1</sub> und sR <sub>tot</sub> mit den Parametern der IOS nach Unterteilung in Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität .....	37

3.6. Änderung der impulsoszillometrischen Parameter nach Unterteilung in Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität .....	39
4. Diskussion.....	44
4.1. Änderungen der klassischen lungenfunktionellen Parameter nach der Provokation .....	45
4.2. Änderungen der Parameter der Impulsoszillometrie nach der Provokation .....	45
4.3. Korrelation von FEV <sub>1</sub> und sR <sub>tot</sub> mit den Parametern der Impulsoszillometrie .....	47
4.5. Änderung der impulsoszillometrischen Parameter nach Unterteilung in Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität .....	49
5. Zusammenfassung .....	50
Literaturverzeichnis .....	54
Lebenslauf .....	63
Erklärung .....	65
Danksagung .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

APS	aerosol provocation system
BTPS	body temperature pressure and saturation
BHR	bronchiale Hyperreaktivität
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
ERV	expiratorisches Reservevolumen
EGKS	Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl
FDRa	absolute Frequenzabhängigkeit
FDR	relative Frequenzabhängigkeit
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
Fres	Resonanzfrequenz
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
Hz	Hertz
IC	Inspirationskapazität
IgE	Immunglobulin E
IOS	Impulsoszillometrie
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
MEF <sub>75</sub>	maximale expiratorische Atemstromstärke wenn noch 75% der FVC auszuatmen sind
MEF <sub>50</sub>	maximale expiratorische Atemstromstärke wenn noch 50% der FVC auszuatmen sind
MEF <sub>25</sub>	maximale expiratorische Atemstromstärke wenn noch 25% der FVC auszuatmen sind
P <sub>o</sub>	Munddruck
PC 20 FEV <sub>1</sub>	Provokationskonzentration, bei der das FEV <sub>1</sub> um 20% abgefallen ist.
PC 100 sRtot	Provokationskonzentration, bei der sich der spezifische Atemwegswiderstand verdoppelt hat.
PD 20 FEV <sub>1</sub>	Provokationsdosis, bei der das FEV <sub>1</sub> um 20 Prozent abgefallen ist
PD 100 sRtot	Provokationsdosis, bei der sich der spezifische Atemwegswiderstand verdoppelt hat.
PEF	Peakflow oder maximale expiratorische Atemstromstärke
R <sub>5-35Hz</sub>	Resistance bei 5 bis 35 Hertz in der IOS
Raw	Resistance - Atemwegswiderstand

RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
sRtot	spezifische totale Resistance
TLC	totale Lungenkapazität
$\dot{V}$	Strömung
VC	Vitalkapazität
VC <sub>ex</sub>	expiratorische Vitalkapazität
VC <sub>in</sub>	inspiratorische Vitalkapazität
$V_T$	Atemzugvolumen in Ruhe
WHO	Weltgesundheitsorganisation
$X_{5-35\text{Hz}}$	Reactance bei 5 bis 35 Hertz in der Impulsoszillometrie
Z	Gesamtimpedanz

# **1. Einleitung**

## **1.1. Definition Asthma**

„Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege mit Beteiligung vieler verschiedener Zellen und Mediatoren. Die chronische Entzündung ist vergesellschaftet mit einer Atemwegshyperreagibilität, die zu rekurrierenden Episoden von pfeifenden und keuchenden Atemgeräuschen, Atemnot, Enge in der Brust und Husten vor allem während der Nacht und am frühen Morgen führen kann. Üblicherweise sind diese Episoden mit einer variablen Atemflussobstruktion verbunden, die meist spontan oder nach Medikamentengabe reversibel ist.“ (1)

## **1.2. Häufigkeit**

Die Häufigkeit von Asthma bronchiale und Allergien hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen (2). Mittlerweile ist das Asthma bronchiale in den westlichen Industrieländern eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und im Kindesalter die häufigste überhaupt (3). Etwa 10 Prozent aller Kinder leiden an dieser Erkrankung (4). Auch bei Erwachsenen gilt das Asthma als eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. In den westlichen Industrieländern sind etwa 5% der erwachsenen Bevölkerung davon betroffen (5). In Deutschland zeigten repräsentative Studien Prävalenzen von etwa 9-14% im Kindesalter (6) und von 4-5% bei Erwachsenen (7 – 10). Dieser Trend, sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter, ist insbesondere mit der Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen zu erklären, da Allergien einen wesentlichen Risikofaktor für das Asthma darstellen (11).

Einige neuere Studien, sowohl im Kindes- (12 – 15) als auch im Erwachsenenalter (16, 17), erbrachten Hinweise, dass die Zunahme asthmatischer Erkrankungen in westlichen Ländern auf hohem Niveau zum Stillstand zu kommen scheint (18).

## **1.3. Formen des Asthma bronchiale**

Gebräuchlich ist die Unterscheidung des Asthmas in grundsätzlich 2 Formen: zum einen das extrinsische bzw. allergische Asthma und zum anderen das intrinsische, also das nichtallergische Asthma (19).

### **1.3.1. Allergisches oder extrinsisches Asthma bronchiale**

Der extrinsischen Form liegt ursächlich die atopische Diathese, das heißt die Bereitschaft zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen Aeroantigene zugrunde. Allergene sind besonders im Kindes- und Jugendalter von pathogenetischer Relevanz. Aber auch bei jungen Erwachsenen sind IgE-vermittelte Allergien häufig für die Entstehung und den weiteren Verlauf der Erkrankung von Bedeutung. Allergische Mechanismen sind bei etwa 80% des kindlichen Asthmas und bei 40-50% des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter (20) von Bedeutung.

Es liegt häufig eine Sensibilisierung gegen saisonale, z.B. Gräserpollen, oder auch perenniale Allergene, wie Tierhaare und Hausstaubmilben, vor (21). Hierüber erklärt sich auch die häufige Komorbidität des Asthma bronchiale mit der allergischen Rhinokonjunktivitis und der atopischen Dermatitis.

### **1.3.2. Nichtallergisches oder intrinsisches Asthma bronchiale**

Bei einem Teil der Patienten mit einem Asthma bronchiale kann keine allergische Genese nachgewiesen werden. Stattdessen wird diese Form wahrscheinlich durch pulmonale Infektionen, chemisch-irritativ wirkende Stoffe, gastroesophagealen Reflux oder körperliche Anstrengung getriggert.

Es kann zudem häufig gleichzeitig eine Sinusitis, eine nasale Polyposis und eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antiphlogistika beobachtet werden.

Das dualistische Konzept dieser Erkrankung wird jedoch in den letzten Jahren zunehmend angezweifelt (22). Epidemiologische Arbeiten haben einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des IgE-Spiegels und Häufigkeit der Asthmaanfälle sowohl bei Patienten mit extrinsischen als auch bei Patienten mit intrinsischem Asthma, nachweisen können (23). Des Weiteren zeigen immunologische Arbeiten Übereinstimmungen im Zytokinprofil bei allergischem und nichtallergischem Asthma bronchiale (24, 25).

Insgesamt sind unsere Kenntnisse über das intrinsische Asthma jedoch noch spärlich. Nur einzelne Subgruppen von Patienten mit beispielsweise Aspirin-sensitivem Asthma sind gut charakterisiert (26 - 29).

### **1.3.3. Gemischtförmiges Asthma**

Mischformen aus exogenem und endogenem Asthma sind häufig. Circa 80% der Asthmatiker leiden daran (30). Beispielsweise kann bei einem initial allergischem Asthma im Verlauf die intrinsische Form in den Vordergrund treten.



## **1.4. Pathophysiologie**

Therapieempfehlungen stellen in den letzten Jahren zunehmend die entzündliche Komponente der Erkrankung und insbesondere die bronchiale Hyperreagibilität in den Vordergrund. Diese scheint eine unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung eines Asthma bronchiale zu sein (31, 32).

Diese Überempfindlichkeit der Atemwege führt dazu, dass ein Kontakt mit einer Vielzahl von Umweltreizen zu einer krankhaft gesteigerten bronchokonstriktorischen Reaktion der Atemwege führt.

Morphologisch ist das Asthma bronchiale durch eine Entzündung der Bronchialschleimhaut mit Epithelschädigung, Verdickung der Basalmembran, Schleimhauthyperämie, Plasmaexudation und Schleimhautödem, Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur, Infiltration von Schleimhaut und Submukosa mit Mastzellen, aktivierten Lymphozyten, sowie eosinophilen und neutrophilen Leukozyten gekennzeichnet (33).

Die bronchiale Hyperreagibilität ist ein charakteristisches Merkmal des Asthma bronchiale, unabhängig von der Form der Erkrankung. Das heißt, dass sie sowohl bei Patienten mit allergischer Genese, als auch bei Patienten, bei denen das Asthma durch einen respiratorischen Infekt getriggert wird, nachweisbar ist.

Symptome sind Husten und Dyspnoe nach dem Einatmen von beispielsweise Küchendünsten, Benzindämpfen, Rauch und Staub. Aber auch die Inhalation von kalter Luft oder körperliche Anstrengung kann diese Symptome verursachen.

Da die oben genannten Symptome nicht hinreichend spezifisch für die Diagnostik eines Asthma bronchiale sind, kommen objektiven diagnostischen Maßnahmen große Bedeutung zu.

Die lungenfunktionelle Untersuchung dieser Patienten ist daher essentiell für die weitere differentialdiagnostische Abklärung.

## **1.5. Lungenfunktionsdiagnostik beim Asthma bronchiale**

### **1.5.1. Spirometrie**

Die klassische Spirometrie wird heute meist mit Hilfe eines Pneumotachographen durchgeführt. Die bei der Atmung erzeugte Strömung bewirkt am Widerstand des Tachographen eine Druckdifferenz, welche wiederum direkt proportional zur Strömung ist. Durch Integration dieses Signals über die Zeit wird das Volumen bestimmt. Demzufolge ist dadurch sowohl die Bestimmung des FEV<sub>1</sub> und der VC, als auch Aufzeichnung der sogenannten Fluss-Volumen-Kurve möglich.

Die graphische Darstellung der Fluss-Volumen-Kurve ist neben den numerischen Werten sehr wichtig zur Beurteilung der Qualität der Untersuchung. Außerdem ist sie von Bedeutung bei der Abklärung weiterer Differentialdiagnosen.

Sie stellt die Veränderung der Atemstromstärke im Verhältnis zum ein- bzw. ausgeatmetem Volumen dar. Von dieser Kurve können die Parameter PEF, MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub> und MEF<sub>25</sub> abgeleitet werden (Abb. 1).

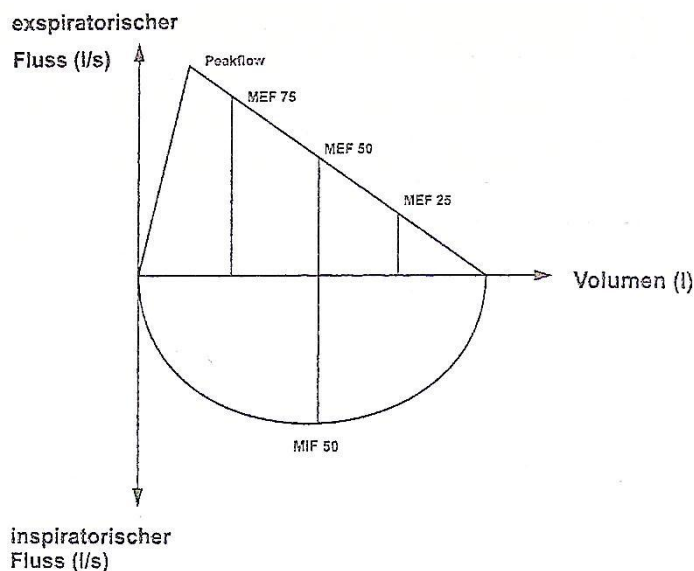


Abbildung 1: Fluss-Volumen-Kurve (98)

Ein großer Nachteil dieser Untersuchung besteht in der Mitarbeiterabhängigkeit des PEF, der FVC, des FEV<sub>1</sub> und des MEF bei 75% der Vitalkapazität vom Patienten. Der MEF bei 25 und 50% der Vitalkapazität gelten hierbei als wenig mitarbeiterabhängig und geben Hinweise auf eine periphere Atemwegsobstruktion, die sogenannte „small airway disease“ (34 - 38).

Das FEV<sub>1</sub> zeigt vor allem beim Asthma bronchiale eine im Vergleich zur COPD größere Variabilität (39 - 41).

Leichte Bronchialobstruktionen können zum Teil durch forcierte Atemmanöver muskulär kompensiert und somit bei der Spirometrie unterschätzt werden.

Auch die peripheren Atemwege sind nur eingeschränkt beurteilbar. Damit wird die Frühdiagnose einer Obstruktion erschwert (42, 43).

### 1.5.2. Bodyplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie gilt heutzutage als Goldstandard zur Beurteilung der Lungenfunktion. Vorteilhaft ist die Mitarbeiterunabhängigkeit dieser Untersuchung. Als

Nachteile sind jedoch der apparative Aufwand, die Kostenintensität und die fehlende Mobilität des Messplatzes zu sehen (44 - 46).

Das Boyle-Mariottesche Gesetz liegt dieser Messtechnik zugrunde. Dieses besagt, dass unter Voraussetzung einer konstanten Temperatur das Produkt aus Volumen und Druck konstant ist.

Während der Ruheatmung des Patienten wird, bedingt durch die ventilationsbedingte Volumenänderung, die Kammerdruckänderung und hierzu synchron die Atemflussänderung gemessen und nachfolgend als sogenannte Resistanceschleife dargestellt. Über ihre Steilheit lässt sich der Strömungs- bzw. Atemwegswiderstand ablesen.

Des Weiteren lässt sich das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das heißt das Volumen, welches nach normaler Expiration im Thorax verbleibt, bestimmen. Bei der Messung atmet der Patient am Ende einer normalen Ausatmung gegen einen kurzzeitigen Verschluss des Mundstückes. Hierbei werden die Druckänderungen an der Mundöffnung und in der Kammer gemessen. Aus dem Verhältnis beider lässt sich das ITGV zum Zeitpunkt des Verschlusses ermitteln.

#### 1.5.2.1. Lungenvolumina

Nachfolgend werden die einzelnen Lungenvolumina vorgestellt, die mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie messbar sind.

Es wird zwischen statischen und dynamischen, das heißt von zeitabhängigen, Lungenvolumina unterschieden (Abb. 2).

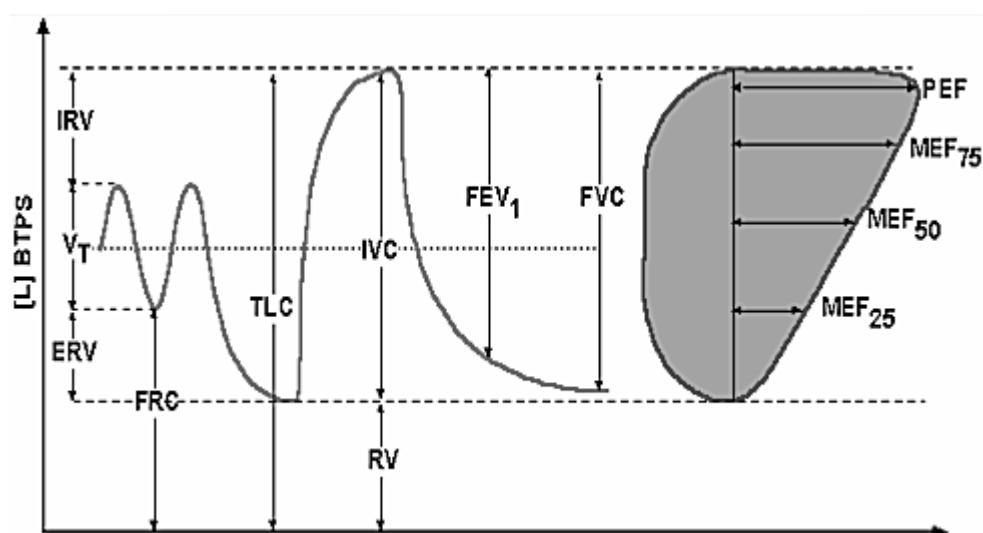


Abbildung 2: Darstellung der statischen und dynamischen Atemvolumina, sowie der Atemflusswerte (99)

### **Statische Volumina**

$V_T$	Atemzugvolumen in Ruhe
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ERV	expiratorisches Reservevolumen
RV	Residualvolumen; das nach maximaler Expiration noch in der Lunge befindliche Luftvolumen
IC	Inspirationskapazität; das nach normaler Ausatmung maximal einatembare Luftvolumen
FRC	Funktionelle Residualkapazität; das bei Atemruhelage nach normaler Expiration in der Lunge befindliche Luftvolumen
TLC	totale Lungenkapazität; das nach maximaler Inspiration in der Lunge befindliche Luftvolumen
VCin	inspiratorische Vitalkapazität; das Volumen, das nach maximaler Expiration eingeatmet werden kann
VCex	expiratorische Vitalkapazität; das Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann

### **Dynamische Volumina**

FVC	forcierte Vitalkapazität; das nach maximaler Inspiration mit stärkster Anstrengung und schnellstmöglich ausgeatmete Volumen
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität; das Volumen, welches sich bei forcierter Expiration innerhalb einer Sekunde ausatmen lässt
FEV <sub>1</sub> % VC	Einsekundenkapazität in Prozent der Vitalkapazität

### **Atemflusswerte**

PEF	Peakflow oder maximale expiratorische Atemstromstärke
MEF <sub>75</sub>	maximale expiratorische Atemstromstärke wenn noch 75% der FVC auszuatmen sind
MEF <sub>50</sub>	maximale expiratorische Atemstromstärke wenn noch 50% der FVC auszuatmen sind
MEF <sub>25</sub>	maximale expiratorische Atemstromstärke wenn noch 25% der FVC auszuatmen sind

#### **1.5.3. Impulsozillometrie**

Die Impulsozillometrie (IOS) ist ein ergänzendes Verfahren in der Lungenfunktionsdiagnostik, welches im Gegensatz zur aktuell favorisierten Fluss-Volumenmessung von der Mitarbeit der Probanden unabhängig ist. Zudem ist der Aufwand für die Messung

gering und sie ist kostengünstig (47). So sind im Gegensatz zur Spirometrie bei der IOS nur wenige Ruheatemzüge notwendig, um eine Aussage zur Lungenfunktion treffen zu können.

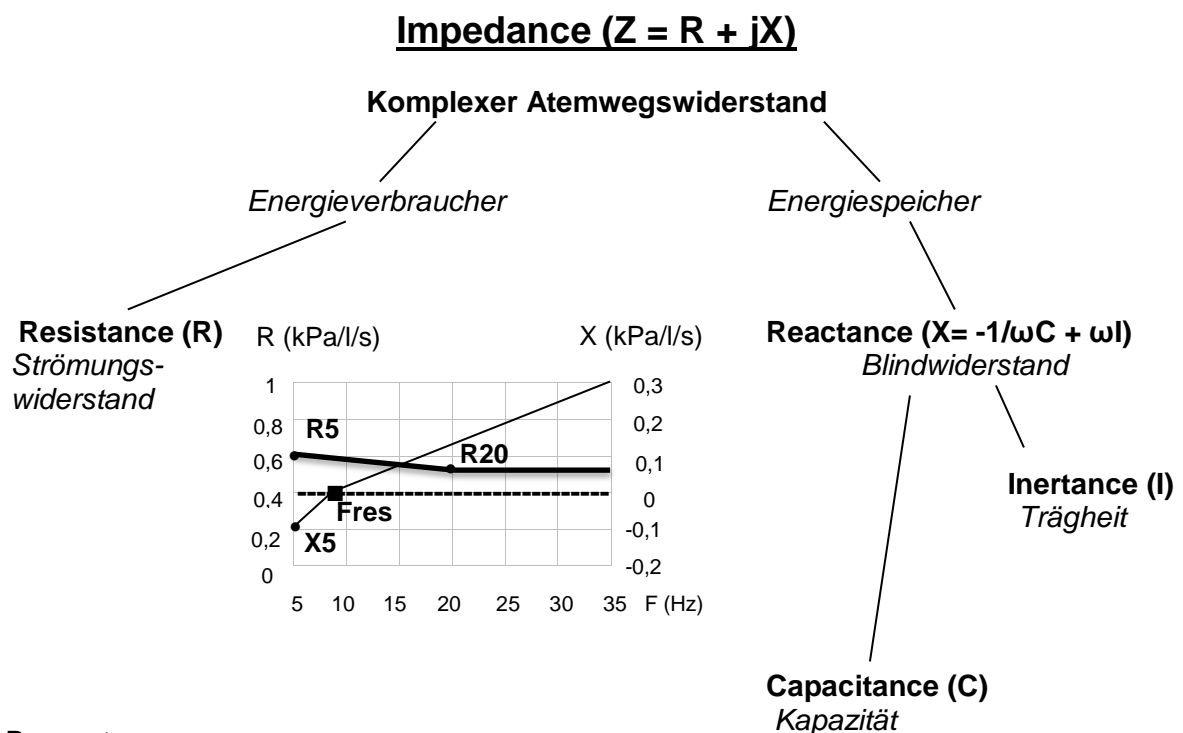
Während der Untersuchung atmet der Patient Außenluft über einen Pneumotachographen, einen Y-Adapter und einen Abschlusswiderstand. Dieser Abschlusswiderstand behindert die Atmung des Patienten nur geringfügig ( $<0,1$  kPa/l/s). Die Ruheatmung wird dabei von einem Druck-Fluss-Signal (Impuls), das in einem externen Generator (Lautsprecher) erzeugt wird, überlagert. Die Membranauslenkung des Lautsprechers erzeugt den impulsförmigen Druck-Strömungs-Verlauf. Dieser Impuls wird dann in seine Einzelfrequenzen zerlegt.

Die erzeugte Druckamplitude wird durch den Widerstand des pulmonalen Systems moduliert.

Die am Pneumotachographen befindliche Sensorik für Strömung  $V'$  und Munddruck  $P_o$  registriert die jeweiligen Signale von Gesamtdruck und Gesamtströmung.

Die Druck-Flow-Relation wird als Impedance  $Z$  bezeichnet und gilt als Maß für den Gesamtwiderstand des respiratorischen Systems. In Abbildung 3 sind die wichtigen Parameter der Impulsoszillometrie dargestellt.

Es gilt folgende Beziehung:  $Z = R + jX = R + j(\omega L - 1/\omega C)$



**Parameter:**

$R_5$  totaler Atemwegswiderstand  
 $R_{20}$  zentraler Atemwegswiderstand

$X_5$  periphere Capacitance  
 $F_{res}$  Resonanzfrequenz

Abbildung 3: wichtige Parameter der Impulsoszillometrie (modifiziert nach 48)

Die Resistance R entspricht hierbei dem reellen Anteil der Impedance. Sie verkörpert den Strömungswiderstand in den Atemwegen und die viskösen Widerstände von Lunge und Thorax. Die Messung erfolgt im diagnostisch relevanten Frequenzbereich zwischen 5 und 35 Hz.

Besonders wichtig ist hierbei die Resistance bei 5 Hz als Maß für den totalen Atemwegswiderstand (48).

Die Reactance X entspricht dem imaginären Teil der Impedance. Das heißt, sie entsteht erst im Wechselspiel der kapazitiv-inertiven Energiespeicherung im Rahmen der Atmung. Im negativen Bereich der Reactance findet eine kapazitive (Capacitance) und im positiven eine inertive (Inertance) Energiespeicherung statt.

Dabei entspricht die Capacitance der thorakopulmonalen Dehnbarkeit und trifft Aussagen über periphere Obstruktionen. Die Inertance bezeichnet die Massenträgheit der sich bewegenden Luftsäule in den oberen Atemwegen. Beide Komponenten überlagern sich im Reactancespektrum.

Für die praktische Auswertung ist die Reactance bei einer Frequenz von 5 Hz von Bedeutung. Sie sagt etwas über die Dehnbarkeit des peripheren Lungengewebes aus.

Außerdem wird die Schnittstelle der Reactance mit der Nullachse als Resonanzfrequenz  $f_{res}$  bezeichnet. Diese verhält sich direkt proportional zur Reactance bei 5 Hz.

#### **1.5.4. Unspezifische Provokationstestung**

Die bronchiale Hyperreaktivität ist als eine gesteigerte Bereitschaft der Atemwege auf inhalative Reize mit einer Bronchokonstriktion zu reagieren, definiert. Bei Patienten mit Asthma bronchiale, die im beschwerdefreien Intervall eine normale Lungenfunktion aufweisen, ist der Nachweis einer bronchialen Hyperreaktivität für die Diagnosestellung dieser Erkrankung essentiell. Bei diesen Patienten kann mit Hilfe der unspezifischen inhalativen Provokationstestung, mit beispielsweise Histamin, Methacholin, Acetylcholin oder Carbacholin, nach Anstrengung (standardisierter Lauftest) oder Kaltluftinhalation (49 - 51), die Hyperreaktivität des Bronchialsystems objektiviert und quantifiziert werden.

Bei der Wahl der Testsubstanz sind die Ergebnisse bezüglich der bronchialen Hyperreaktivität bei den oben genannten Wirkstoffen meist vergleichbar (52).

Acetylcholin verursacht oft Hustenreiz, hat eine sehr kurze Halbwertszeit und erschwert damit die Lungenfunktionsuntersuchung. Diese Substanz findet daher nur noch selten Verwendung (52).

Carbacholin und Methacholin sind synthetisch hergestellte muskarinerge Agonisten. Sie wirken aufgrund einer langen Halbwertszeit kumulativ und sind in Bezug auf die Erzeugung einer Atemwegsobstruktion ähnlich wirksam. Methacholin findet in den USA häufige Anwendung (49).

Histamin dagegen wurde in Deutschland in der Regel zur Durchführung der unspezifischen Provokation genutzt (49). In den letzten Jahren findet jedoch auch hierzulande Methacholin als Testsubstanz immer häufiger Anwendung, da infolge der guten Löslichkeit die Applikation höherer Dosen ohne relevante Nebenwirkungen, vor allem im Vergleich zu Histamin, möglich ist (53). Histamin spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Asthmas, da es zur Atemwegsobstruktion und Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität führt. Inwieweit Histamin kumulativ wirkt, ist noch nicht geklärt. Nichts desto trotz ist Histamin gut für die unspezifische Provokation geeignet. Es gibt Patienten bei denen die Provokationstestung mit Methacholin negativ, mit Histamin hingegen positiv verläuft.

Im Hinblick auf die Diagnose Asthma bronchiale weist die bronchiale Provokationstestung eine sehr hohe Sensitivität, bei jedoch geringer Spezifität auf (52). Dies bedeutet, dass die Diagnose Asthma bronchiale bei einem Patienten mit einer negativen Provokationstestung mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht gestellt werden kann. Im umgekehrten Fall, kann man jedoch bei einer positiven Testung nicht von der gesicherten Diagnose eines Asthma bronchiale ausgehen. Viele andere Erkrankungen, wie zum Beispiel die allergische Rhinitis (54), Mukoviszidose (55) oder auch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (56) können eine bronchiale Hyperreaktivität verursachen, die jedoch meist geringer ausgeprägt ist.

Zur Diagnostik einer bronchialen Hyperreaktivität überprüft man zum Beispiel die Reaktion auf die Inhalation einer Substanz (z.B. Histamin oder Methacholin) in aufsteigenden Konzentrationen, die bei gesunden Probanden noch ohne relevante funktionelle Veränderungen bleiben würde.

Zur Objektivierung der bronchokonstriktorischen Reaktion auf die Testsubstanz erfolgen hierbei die Messungen von  $FEV_1$  und eventuell zusätzlich  $sR_{tot}$  vor und nach Inhalation der Testsubstanz in aufsteigender Dosierung. Die Konzentration oder Dosis der Testsubstanz, die benötigt wird um eine signifikante bronchiale Reaktion auszulösen, gilt als Maß für den Schweregrad der bronchialen Hyperreaktivität. Wir sprechen von einer positiven, das heißt signifikanten Reaktion bei einem Abfall des  $FEV_1$  von 20% und/oder eines Anstiegs des spezifischen Atemwegswiderstandes  $sR_{tot}$  um 100%. ( $PD_{20}FEV_1$ ;  $PC_{20}FEV_1$ ;  $PD_{100}sR_{tot}$ ;  $PC_{100}sR_{tot}$ ).

Um Atemwegsreaktionen verlässlich zu messen, ist es von großer Bedeutung, sowohl die Dosis des auslösenden Agens, als auch die jeweilige Reaktion darauf so akkurat wie möglich zu messen.

Es haben sich im Verlauf der Jahre verschiedene Methoden der bronchialen Provokationstestung etabliert.

1. Düsen- oder Ultraschallvernebler: Hierbei werden Aerosole über eine locker gegen das Gesicht gehaltene Atemmaske mit ruhigen Atemzügen über den Mund über 2 Minuten ein- und ausgeatmet. Eine Nasenklemme ist hierbei obligat. Anerkannt hierfür sind die Protokolle von Cockcroft und Berscheid (57) sowie von Yan et al (58).
2. Dosimetermethode: Bei dieser Methode wird pro Atemzug eine definierte Aerosolmenge freigesetzt (48, 59 - 61). In jeder Provokationsstufe werden fünf Aerosol-Boli verabreicht. Die Konzentration der provozierenden Substanz wird dabei von Stufe zu Stufe erhöht. Dieses Verfahren ist im Allgemeinen mit einer besseren Reproduzierbarkeit verbunden als eine vom Patienten selbst aktivierte Vernebelung oder die Dauervernebelung unter Ruheatmung. Es wurden eine Reihe von Protokollen entwickelt und in der Literatur veröffentlicht. Kommerziell erhältlich ist aktuell zum Beispiel das System APS der Firma Viasys-Healthcare in Höchberg, Deutschland.
3. Reservoirmethode: Bei dieser Methode wird aus einem Ballon oder Glockenspirometer mit einem langsamen inspiratorischen Vitalkapazitätsmanöver (>5sec) inhaliert (52). Der Vernebler wird mit einer einzigen Konzentration der Testsubstanz befüllt. Bei der Vernebelung gelangen Aerosolteilchen in einen Beutel, von dem aus der Proband sie inhaliert. Je nach Stufe des Provokationsprotokolls gelangt für ein definiertes Zeitintervall aus dem Vernebler ein entsprechendes Volumen in den Beutel, welches dann von dem Patienten eingeatmet wird. Im Vergleich zu den Verneblersystemen liegt eine wesentlich geringere Variabilität der intrabronchial deponierten Aerosolmenge vor (52).

Wie schon beschrieben sind die Spirometrie und Bodyplethysmographie etablierte und akzeptierte Verfahren zur Objektivierung der Bronchialobstruktion im Rahmen der Quantifizierung der bronchialen Hyperreaktivität.

Die Impulsoszillometrie könnte jedoch zukünftig beide Methoden sinnvoll ergänzen.

#### **1.5.5. Aerosol-Provokations-System (APS)**

Bei einem in Deutschland kommerziell erhältlichen System zur Durchführung unspezifischer Provokationstests handelt es sich um das APS-System der Fa. Viasys-Healthcare. Dieses System ist mit einem Bodyplethysmographen oder einem Spirometer gekoppelt, um die notwendigen Lungenfunktionstests durchführen zu können.

Die Funktion des Gerätes beruht auf einer modifizierten Dosimeter-Technik, bei der, wie in unserer Versuchsreihe Histamin in nur einer Konzentration, eingesetzt wird. Die Dosis



wird dadurch variiert, dass die Zahl und/oder die Dauer der verabreichten Aerosol-Boli von Stufe zu Stufe erhöht werden.

Der Vernebler des APS-Systems (aerodynamischer Massen-Mediandurchmesser MMAD = 3,7 µm) wird hierzu mit einer Lösung befüllt, die 8 mg/ml Histamindihydrochlorid enthält. Während der Verabreichung des Histamin-Bolus werden die Patienten angehalten, langsam und tief zu inhalieren.

Es wird mit einer Konzentration von 0,25 mg/ml Histamin begonnen. Diese wird bei Ausbleiben einer Reaktion entsprechend untenstehender Tabelle (Tab. 1) bis auf die maximale Konzentration von 8mg/ml erhöht.

Stufe	Konzentration in %	Dosis in mg	Dosis kum. in mg	Substanz	Einwirkzeit in min
<b>B1</b>	Ausgangs- bzw. Referenzmessung				
<b>B2</b>	0,9	0,072	-	NaCl	2
<b>P3</b>	10	0,25	0,2496	Histamin	2
<b>P4</b>	10	0,5	0,7488	Histamin	2
<b>P5</b>	10	0,75	1,498	Histamin	2
<b>P6</b>	10	1	2,498	Histamin	2
<b>P7</b>	10	1,5	3,998	Histamin	2
<b>P8</b>	10	2	5,498	Histamin	2
<b>P9</b>	10	2	7,496	Histamin	2
<b>D10</b>	1mg/ml	2	-	Sultanol	3
<b>D11</b>		2 Hübe	-	Sultanol	10

Tabelle 1: Dosisprotokoll für die Histaminprovokation

Vor der Provokation und jeweils 2 min nach Abschluss jeder Provokationsstufe erfolgen die Durchführung einer Spirometrie und Bodyplethysmographie. Die Untersuchung wird bei Erreichen der oben genannten Positivkriterien oder aber der Höchstdosis von Histamin abgebrochen. Je früher der Patient reagiert, umso ausgeprägter ist die bronchiale Hyperreaktivität.

Die Einteilung der bronchialen Hyperreaktivität erfolgt in Stufen, welche in unten genannter Tabelle (Tab. 2) aufgeführt sind.

Schweregrad	Histaminkonzentration in mg/ml
Normal	> 8mg/ml
Leicht	4 – 8 mg/ml
Mittelgradig	0,5 – 4 mg/ml
Schwer	< 0,5 mg/ml

Tabelle 2: Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität

## 1.6. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war der Vergleich der Standardlungenfunktionsmessungen Spirometrie und Bodyplethysmographie mit der Impulsoszillometrie im Hinblick auf die Quantifizierung der bronchokonstriktorisches Reaktion im Rahmen der unspezifischen Provokationstestung mit Histamin.

Hierbei sollten im Einzelnen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Welche Parameter der IOS spiegeln am empfindlichsten die Veränderungen bei der histamininduzierten Bronchialobstruktion wieder?
- Wie korrelieren die Veränderungen der IOS mit der bodyplethysmographisch gemessenen  $sR_{tot}$  und dem spirometrisch gemessenen  $FEV_1$ ?

## 2. Methodik

### 2.1. Studiendesign

Es wurden Patienten ausgewählt bei denen aufgrund typischer Symptome für ein Asthma bronchiale, aber normaler Lungenfunktion, die klinische Indikation für eine unspezifische Provokationstestung bestand.

In die Auswertung eingeschlossen wurden Patienten mit einem positiven Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität, d.h. Patienten, die während der Provokation mit einem Abfall des  $FEV_1$  um mindestens 20% und/oder einem Anstieg der  $sR_{tot}$  um mindestens 100% vom Ausgangswert reagierten.

### 2.2. Patienten

Es wurden insgesamt 102 Patienten beiderlei Geschlechts im Zeitraum von Januar 2000 bis April 2004 in der Abteilung für Pneumologie des Städtischen Klinikums Dessau untersucht. An der Untersuchung nahmen 68 Frauen (66,6%) und 34 Männer (33,3%) teil.

Die Patienten waren zwischen 13 und 78 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 47,1 Jahren (Altersmedian: 50 Jahre).

### **2.3. Untersuchungsablauf**

Es wurde bei den Patienten zunächst eine Ausgangsuntersuchung durchgeführt. Diese setzte sich aus einer Spirometrie, einer Bodyplethysmographie und einer Impulsoszillometrie zusammen. Unter Voraussetzung normaler Ausgangsparameter erfolgte die inhalative Applikation der Testsubstanz Histamindihydrochlorid in aufsteigender Konzentration nach dem im Vorfeld erläuterten Protokoll. Zuvor wurde eine Negativprobe mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Als ausreichende Parameter wurden ein normaler Tiffenau-Wert von  $>70\%$  und eine  $sR_{tot}$  von  $<1,2$  kPa/s gewertet.

Nach jeder Teststufe führten wir erneut eine Spirometrie und Bodyplethysmographie durch.

Ließ sich eine signifikante Bronchialobstruktion nachweisen, das heißt kam es zu einem Abfall des  $FEV_1$  von  $>20\%$  und/oder zu einem Anstieg der  $sR_{tot}$  um  $>100\%$ , wurde nachfolgend erneut eine Impulsoszillometrie durchgeführt.

### **2.4. Lungenfunktionelle Untersuchungen**

Die lungenfunktionellen Untersuchungen erfolgten, entsprechend der etablierten Methodik, mit dem Lungenfunktionsmessplatz Masterscreen® der Fa. Viasys-Healthcare, Höchberg, Deutschland, der sowohl eine Registrierung der spirometrischen Parameter, als auch der Fluss-Volumen-Kurve und eine vollständige Bodyplethysmographie ermöglicht. Der Lungenfunktionsmessplatz wurde täglich geeicht.

Während der Untersuchung wurden die Patienten angehalten, eine aufrechte Sitzposition einzunehmen und den Kopf gerade zu halten, um zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Außerdem wurde die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen. Um Artefakte zu vermeiden, mussten die Patienten das Mundstück fest mit den Lippen umschließen und die Zunge darunter schieben.

Als erste Untersuchung wurde die Bodyplethysmographie durchgeführt. Es wurde die Tür zur Kabine luftdicht verschlossen. Nach kurzer Adaptation wurden zunächst die Resistanceschleifen aufgezeichnet. Hierzu atmeten die Patienten spontan in Ruheatmung. Das Prinzip der Messung des spezifischen Atemwegswiderstandes besteht darin den Atemstrom am Mund zu messen und die den Atemstrom bewirkenden alveolären Druckschwankungen indirekt über das durch die Thoraxbewegungen erzeugte Verschiebevolumen als Druckschwankungen in der Kabine zu erfassen.

Nach Sicherstellung einer unbeeinflussten Atmung des Patienten, erfolgte die Verschlussdruckmessung durch Betätigung des sogenannten Shutters. Das Gerät verschließt den Atemstrom hierzu für kurze Zeit automatisch nach Erreichen des endexpiratorischen Scheitels der Ruheatmung. Während dessen versucht der Patient gegen diesen Widerstand ein- und auszuatmen. Mit Hilfe der Verschlussdruckmessung wird das sogenannte intrathorakale Gasvolumen bestimmt. Dieses wurde jedoch nicht in die Auswertung dieser Arbeit mit einbezogen. Nach Aufzeichnung von circa 3 Verschlussdruckkurven wurde die Kabinentür wieder geöffnet und die spirometrische Messung angeschlossen.

Auch bei der spirometrischen Messung erfolgte zunächst eine kurze Eingewöhnungszeit, in der der Patient sich an das Gerät adaptieren konnte. In Ruheatmung wurde zunächst das Atemzugvolumen bestimmt. Nachfolgend wurden die Patienten aufgefordert langsam maximal auszuatmen bis sich ein expiratorisches Plateau nachweisen ließ. Danach erfolgte die zügige und vollständige Inspiration zur Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität. Unmittelbar danach schloss sich eine forcierte maximale Expiration an, bis wiederum ein deutliches Plateau im zeitlichen Volumenverlauf erkennbar wurde. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die inspiratorische Vitalkapazität, die forcierte Vitalkapazität (FVC), das forcierte expiratorische Volumen nach 1 Sekunde ( $FEV_1$ ), die relative 1-Sekunden-Kapazität ( $FEV_1/FVC$ ), die maximalen expiratorischen Flüsse bei 75/50/25% der Vitalkapazität ( $MEF_{75-25}$ ) und der maximale expiratorische Fluss (PEF) bestimmt.

Die Messungen wurden jeweils dreimal wiederholt, wobei die erreichten Bestwerte in die Auswertung einbezogen wurden. Wenn bei mindestens zwei Versuchen der expiratorische Teil der Fluss-Volumen-Kurve deckungsgleich war, konnte von einer maximalen Mitarbeit des Patienten ausgegangen werden (62).

Die impulsoszillometrischen Untersuchungen erfolgten mit Hilfe des IOS-Moduls des oben genannten Lungenfunktionsmessplatzes. Auch hierbei mussten die Patienten das Mundstück fest mit den Lippen umschließen und einen Nasenclip tragen. Nach Adaptation wurde die Ruheatmung für insgesamt 30 sec aufgezeichnet.

Hierbei wurden die Gesamtimpedanz  $Z$ , die Resonanzfrequenz  $F_{res}$ , die Resistance  $R$  bei den Frequenzen 5, 20 und 35 Hz bestimmt. Auch die Reactance  $X$  wurde bei den Frequenzen 5, 20 und 35 Hz gemessen.

Die Ergebnisse der lungenfunktionellen Messungen wurden zu alters-, gewichts-, größen- und geschlechtsbezogenen Sollwerten in Bezug gesetzt. Die Referenzwerte beruhen auf den Untersuchungen der europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS) (63).

Bei Nachweis normaler Lungenfunktionswerte erfolgte die unspezifische Provokationstestung mit Histamin mit Hilfe des APS-Systems der Fa. Viasys-Healthcare, Höchberg, Deutschland (siehe Kapitel 1.5.5.).

Als Testsubstanz wurde Histamindihydrochlorid der Firma MEDA Pharma GmbH & Co. verwendet.

Nach jeder Provokationsstufe erfolgten die Spirometrie und Bodyplethysmographie nach dem bereits beschriebenen Ablaufschema. Die Impulsoszillometrie wurde bei Nachweis einer signifikanten Bronchialobstruktion (siehe Kapitel 2.3.) mittels Spirometrie und/oder Bodyplethysmographie erneut durchgeführt.

Bei Nachweis eines Abfalls des  $FEV_1$  um  $\geq 20\%$  und/oder eines Anstieg der  $sR_{tot}$  um  $\geq 100\%$  oder nach Erreichen der maximal applizierbaren Konzentration Histamin (8mg/ml) erfolgte der Abbruch der Provokation. Beim Auftreten einer signifikanten Bronchialobstruktion wurde ein bronchialerweiterndes Medikament (Sultanol®; 0,2 mg/Hub) inhalativ appliziert.

## **2.5. Auswertung der Impulsoszillometrie**

Die Auswertung der Parameter der Impulsoszillometrie ist komplex. Es wird zur Beurteilung einer Obstruktion nicht nur ein Parameter, wie bei der Spirometrie und Bodyplethysmographie hinzugezogen, sondern es müssen immer mehrere Parameter in Beziehung zueinander betrachtet werden, um eine korrekte Auswertung erzielen zu können.

Dieser komplexe Auswertungsalgorithmus ermöglicht jedoch einen zusätzlichen Informationsgewinn, beispielsweise die Differenzierung zwischen zentraler und peripherer Obstruktion (48).

Generell spricht man von einer Obstruktion wenn die R bei 5 Hz den Sollwert um 50% überschreitet. Bei den Resistances  $R_{20Hz}$  und  $R_{35Hz}$  werden Grenzwertüberschreitungen von  $>30\%$  für die Definition einer Obstruktion zugrunde gelegt (48, 64). Verläuft dann das Resistancespektrum in der Kurve nahezu horizontal, das heißt die niederfrequente  $R_{5Hz}$  und die höherfrequente  $R_{20Hz}$  verlaufen auf gleichem Niveau, spricht man von einer zentralen Obstruktion. Auch wenn sich der Reactanceverlauf und die Resonanzfrequenz im Normbereich befinden spricht dies für eine zentrale Obstruktion.

Im Gegensatz hierzu stellt sich bei der peripheren Obstruktion der Resistanceverlauf vollkommen anders dar. Die  $R_{5Hz}$  ist dann deutlich größer als die höherfrequente  $R_{20Hz}$ . Auch das Reactancespektrum verläuft besonders im niederfrequenten Bereich mit der  $X_{5Hz}$  negativiert weit unterhalb der Norm. Hier gilt der Grenzwert  $X_{5Hz} < X_{5HzSoll} - 0,2 \text{ kPa/l/s}$  (48).

Die Resonanzfrequenz, die sich direkt proportional zur  $X_{5\text{Hz}}$  verhält, ist bei der peripheren Obstruktion dementsprechend deutlich erhöht. Von einer signifikanten Obstruktion spricht man, wenn der Sollwert um mehr als 35% überschritten wird (65).

Zur Bewertung der bronchialen Reaktion müssen immer sowohl die  $R_{5\text{Hz}}$  als auch die  $X_{5\text{Hz}}$  herangezogen werden, da in der Impulsoszillometrie zwingend zwischen Atemwegswiderstand ( $R_{5\text{Hz}}$ ) und peripherer Lunge ( $X_{5\text{Hz}}$  bzw.  $F_{\text{res}}$ ) differenziert wird.

Zur Beurteilung der Provokation kann die  $X_{5\text{Hz}}$  dann jedoch wegen des Durchganges durch den Nullpunkt nicht als prozentuale Veränderung beurteilt werden. Zur Vereinheitlichung der Auswertungsstrategie (Auswertung von Prozentwerten) wird deshalb empfohlen, die Resonanzfrequenz  $F_{\text{res}}$  zu verwenden (65).

Die impulsoszillometrischen Resistancewerte zeigen vor allem bei peripherer Obstruktion eine starke Frequenzabhängigkeit mit höheren Werten bei niedrigen Frequenzen. Infolgedessen werden die absolute (FDRa) und relative Frequenzabhängigkeit (FDR), obwohl sie noch nicht zu den Standardparametern der Impulsoszillometrie zählen, als sensible Indikatoren für die periphere Obstruktion angesehen (69).

Da jedoch auch diese Parameter während der Provokation durch den Nullpunkt verlaufen, kann man sie ebenfalls nicht zur Beurteilung der prozentualen Veränderung heranziehen.

Zur Veranschaulichung sind die Parameter, die im Rahmen dieser Arbeit zur Beurteilung der bronchialen Hyperreaktivität herangezogen wurden mit ihren Grenzwerten und Mindeständerungen in Tabelle 3 nochmals aufgeführt.

Parameter	Ausgangswert	Mindeständerung
$R_{5\text{Hz}}$	< 150% vom Soll	≥ 50%
$R_{20\text{Hz}}$ und 35Hz	< 130% vom Soll	≥ 30%
$X_{5\text{Hz}}$	< $X_{5\text{Hz}} \text{ Soll} - 0,2 \text{ kPa/l/s}$	-
$F_{\text{res}}$	12 Hz; < 135% vom Soll	≥ 35%
FDR	< 0,20 kPa/l/s	-
FDRa	< 0,12 kPa/l/s	-
Z	< 130% vom Soll	≥ 30%

Tabelle 3: Ausgangswerte und Grenzwerte der relevanten Parameter der Impulsoszillometrie (48, 64, 65)

In den folgenden Abbildungen (Abb. 4 und 5) sind beispielhaft sowohl eine zentrale als auch eine periphere Obstruktion via Impulsoszillometrie dargestellt.

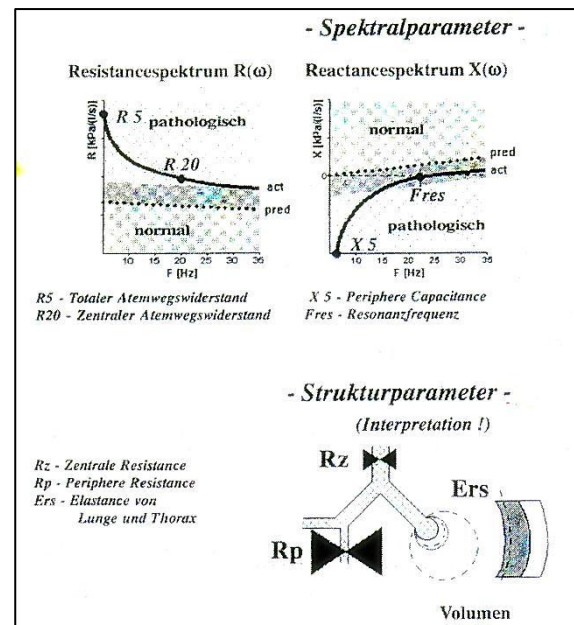
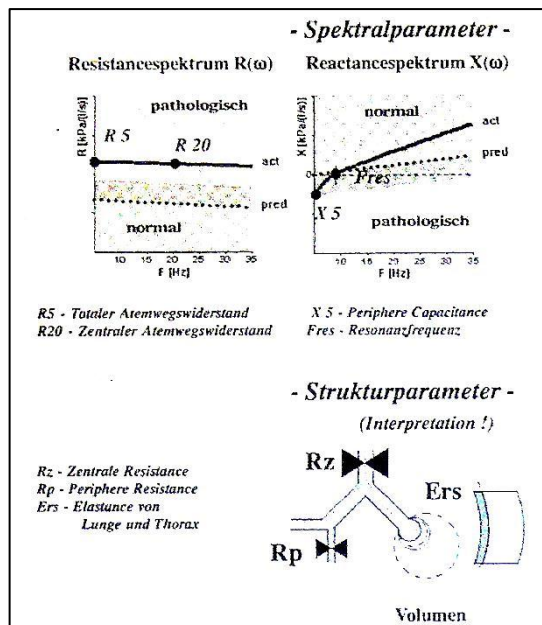


Abbildung 4 und 5: Darstellung einer zentralen (links) und peripheren Obstruktion (rechts) in der Impulsoszillometrie (48)

## 2.6. Qualitätskontrolle

Da, wie bereits beschrieben, die Spirometrie stark von der Mitarbeit der Patienten abhängig ist, muss eine strenge Qualitätskontrolle erfolgen. Hierbei müssen sowohl Akzeptabilitäts- als auch Reproduzierbarkeitskriterien erfüllt werden.

Akzeptable Spirogramme sind frei von folgenden Artefakten:

- Husten oder Stimmritzenschluss in der ersten Sekunde der Expiration
- Zu frühe Beendigung bzw. Abbruch des Manövers
- Schwankende Mitarbeit
- Fehlerhafter Start des Atemmanövers oder unzureichende Expiration

Nach Erhalt von drei akzeptablen Spirogrammen werden die Reproduzierbarkeitskriterien überprüft:

- Weichen die beiden höchsten FVC-Werte weniger als 0,2 l voneinander ab?
- Weichen die beiden höchsten FEV<sub>1</sub>-Werte weniger als 0,2 l voneinander ab?

Wenn sowohl die Akzeptabilität als auch die Reproduzierbarkeit erfüllt sind, kann die Untersuchung beendet werden.



Abbildung 6: Reproduzierbarkeitskriterien der Spirometrie (99)

## 2.7. Statistik

Die einzelnen lungenfunktionellen Parameter wurden hinsichtlich ihrer prozentualen Veränderung berechnet. Die Ausgangswerte entsprachen hierbei einhundert Prozent. Soweit nicht anders angegeben, wurden die untersuchten Parameter als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgte als Box-Plots mit Beschreibung des Medians, der 5%-, 25%-, 75%-, und 95%- Perzentilen und der Minimal- und Maximalwerte.

Die Normalverteilung der Messwerte wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Unter dieser und der Voraussetzung, dass es sich um unabhängige Stichproben handelt, erfolgte der Vergleich von zwei Gruppen mit dem t-Test und für mehr als zwei Gruppen mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

Die Analyse zwischen den Gruppen bei der Varianzanalyse erfolgte dann mit Hilfe der Mehrfachvergleiche nach Bonferroni.

Lagen zwei abhängige Stichproben vor, zum Beispiel bei der Messung gleicher Parameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wurde der verbundene t-Test angewandt.

Die Untersuchung des linearen Zusammenhanges zwischen zwei metrisch skalierten Größen erfolgte über die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $r$ ). Werte bis 0,2 beschrieben eine sehr geringe, bis 0,5 eine geringe, bis 0,7 eine mittlere, bis 0,9 eine hohe und über 0,9 eine sehr hohe Korrelation. Bei multiplen Korrelationen ( $n$ ) erfolgte eine entsprechende Adjustierung des p-Wertes nach der Formel  $p/n$ .

Alle Tests bezogen sich auf ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Bei Mehrfachtestungen erfolgte eine entsprechende Adjustierung des p-Wertes. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \geq 0,05$  und  $\leq 0,1$  wurde als statistischer Trend betrachtet.

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe des kommerziell verfügbaren Statistikprogramms WinSTAT® für Excel (Kalmia Inc., Cambridge, MA, USA).



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ausgangswerte

Die lungenfunktionellen Ausgangswerte der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Das Basis FEV<sub>1</sub> lag im Mittel bei 3,21 l bzw. 105% vom Soll, das Basis MEF<sub>50</sub> bei 4,0 l/s bzw. 94% vom Soll und die Basis sRtot bei 0,68 kPa/s bzw. 71% vom Soll.

Somit zeigten sich alle Werte der Patienten innerhalb der individuellen Sollwerte, was die Voraussetzung für die Fortführung der Untersuchung war.

Ausgangsparameter	Mittelwerte	Standardabweichung	Variationskoeffizient (%)	Minimum	Maximum
FEV <sub>1</sub> (l)	3,21	0,9	2,79	1,69	5,8
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	105,1	15,32	1,44	76	160,8
sRtot (kPa/s)	0,68	0,24	3,47	0,15	1,36
sRtot (% Soll)	71,4	27,17	3,76	28,9	173,3
MEF <sub>50</sub> (l/s)	4	1,41	3,51	1,77	8,31
MEF <sub>50</sub> (% Soll)	93,6	28,5	3,02	46,1	155,1

Tabelle 4: Standardparameter der Lungenfunktion (Spirometrie und Bodyplethysmographie) zu Beginn der Untersuchung, n=102

In Tabelle 5 werden die relevanten Parameter der Impulsoszillometrie zu Beginn der Untersuchung dargestellt.

Parameter	Sollwerte MW	Mittelwerte	Standardabweichung	Variationskoeffizient (%)	Minimum	Maximum
Fres (Hz)	12	13,44	5,17	3,8	3,58	29,91
Z (kPa/l/s)	0,35	0,42	0,16	3,67	0,21	1,26
R <sub>5Hz</sub> (kPa/l/s)	0,35	0,39	0,14	3,6	0,19	1,14
R <sub>20Hz</sub> (kPa/l/s)	0,29	0,32	0,09	3,11	0,15	0,63
R <sub>35Hz</sub> (kPa/l/s)	0,25	0,33	0,08	2,53	0,17	0,58
X <sub>5Hz</sub> (kPa/l/s)	-0,04	-0,13	0,07	-5,48	-0,55	-0,02
X <sub>20Hz</sub> (kPa/l/s)	0,05	0,06	0,05	9,06	-0,18	0,17
X <sub>35Hz</sub> (kPa/l/s)	0,14	0,19	0,05	2,94	-0,1	0,35
FDRa (kPa/l/s)	0,12*	0,08	0,08	9,48	-0,04	0,51
FDR (kPa/l/s)	0,20*	0,26	0,21	8,11	-0,09	0,81

Tabelle 5: Standardparameter der Impulsoszillometrie zu Beginn der Untersuchung, n=102, \*nach Literaturangaben (58, 59)

Bereits zu Beginn der Untersuchung lagen die Ist-Werte der Widerstände bei der Impulsoszillometrie, im Gegensatz zur Bodyplethysmographie, im Mittel über 100 Prozent der Soll-Werte. Die prozentualen Überschreitungen der Sollwerte sind in untenstehender Tabelle (Tab. 6) aufgeführt.

Parameter	n=	Soll	Ist	% Soll
<b>R<sub>5Hz</sub> (kPa/l/s)</b>	102	0,35	0,4	113,9
<b>R<sub>20Hz</sub> (kPa/l/s)</b>	102	0,29	0,32	107,2
<b>R<sub>35Hz</sub> (kPa/l/s)</b>	102	0,25	0,33	136,9
<b>Z (kPa/l/s)</b>	102	0,35	0,42	119,68
<b>Fres (Hz)</b>	102	12	13,44	112,1

Tabelle 6: Widerstände der Impulsoszillometrie zu Beginn der Untersuchung mit Sollwertüberschreitung in %, Angabe als Mittelwerte, n=102

Es zeigte sich weiterhin, dass bei einer geringen Anzahl der Patienten auch die Kriterien zur Obstruktion erfüllt wurden. Bei den Resistances R<sub>5Hz</sub> und R<sub>20Hz</sub> wurde bei 17 (15,6%) und bei 24 (23,5%) der Patienten eine Sollwertüberschreitung von mehr als 50 Prozent bei der R<sub>5Hz</sub>, beziehungsweise von mehr als 30 Prozent bei der R<sub>20Hz</sub>, nachgewiesen. Diese fand allerdings weder in der Spirometrie noch in der Bodyplethysmographie eine funktionelle Entsprechung im Sinne einer Obstruktion.

Bei der R<sub>35Hz</sub> kam es sogar bei einer noch höheren Anzahl an Patienten zu einer Überschreitung des Grenzwertes. Bei 51 (50%) Patienten lag die R<sub>35Hz</sub> über 130% vom Soll. Da die impulsoszillometrisch gemessenen Atemwegswiderstände, vor allem bei peripherer Obstruktion, eine deutliche Frequenzabhängigkeit mit höheren Werten vor allem bei niedrigen Frequenzen zeigen, wurden zur Quantifizierung dieser die absolute und relative Frequenzabhängigkeit der Resistance nach untenstehenden Formeln berechnet (66, 67, 68).

- Absolute Frequenzabhängigkeit:  $FDRa = R_{5Hz} - R_{20Hz}$
- Relative Frequenzabhängigkeit:  $FDR = (R_{5Hz} - R_{20Hz})/R_{20Hz}$

Der in der Literatur angegebene Sollgrenzwert der absoluten Frequenzabhängigkeit (FDRa) von 0,12 kPa/l/s (64) wurde bei 20 der 102 Patienten (19,6%) überschritten. Bei 49 Patienten (48,0%) fand sich eine Grenzwertüberschreitung (0,20 kPa/l/s) für die relative Frequenzabhängigkeit FDR.

Die Reactance X<sub>5Hz</sub> lag mit einem Mittelwert von -0,14 kPa/l/s oberhalb des mittleren Sollgrenzwertes von -0,24 kPa/l/s (berechnet nach der Formel: X<sub>5HzSoll</sub> – 0,2 kPa/l/s). Bei 5 Patienten (4,9%) Patienten wurde dieser Sollgrenzwert unterschritten.

Auch bei der Resonanzfrequenz kam es bei 51 Patienten (50%) zur Überschreitung des in der Literatur angegebenen mittleren Sollgrenzwertes von 12 Hz (64).

Bei der Gesamtimpedanz Z wurde bei 34 Patienten (33,3%) eine Sollwertüberschreitung von mehr als 30% gemessen.

Bei der Analyse dieser Ergebnisse wurde deutlich, dass von den 17 nach impulsoszillometrischen Kriterien als obstruktiv befundenen Patienten 11 eine periphere

Obstruktion und die übrigen 6 eine zentrale Obstruktion aufwiesen, obwohl sowohl der  $MEF_{50}$ , das  $FEV_1$  als auch die  $sR_{tot}$  Normalbefunde gezeigt hatten.

### 3.2. Änderungen der klassischen lungenfunktionellen Parameter nach der Provokation

In Tabelle 7 sind die Änderungen der klassischen lungenfunktionellen Parameter  $FEV_1$ ,  $MEF_{50}$  und  $sR_{tot}$  während der Provokation dargestellt.

Parameter	Mittelwerte	Standardabweichung	Variationskoeffizient (%)	Minimum	Maximum
$\Delta FEV_1$ (%)	-24,55	10,02	-4,04	-67,8	-0,2
$\Delta sR_{tot}$ (%)	342,54	159,45	4,61	119,8	1056,6
$\Delta MEF_{50}$ (%)	-39,49	20,74	-5,19	-75,5	53,4

Tabelle 7: Veränderung von  $FEV_1$ ,  $sR_{tot}$  und  $MEF_{50}$  nach der Histaminprovokation, n=102

70 (68,2%) von 102 Patienten zeigten am Ende der Untersuchung einen Abfall des  $FEV_1$  um mindestens 20%. Bei 88 (86,2%) von den 102 Patienten ließ sich ein Anstieg der  $sR_{tot}$  um mindestens 100% nachweisen. Bei allen Patienten fanden sich entweder ein signifikanter Abfall des  $FEV_1$ , ein Anstieg der  $sR_{tot}$  oder aber beides.

In Abbildung 7 sind die Veränderungen graphisch dargestellt. Die prozentualen Änderungen sind mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant.

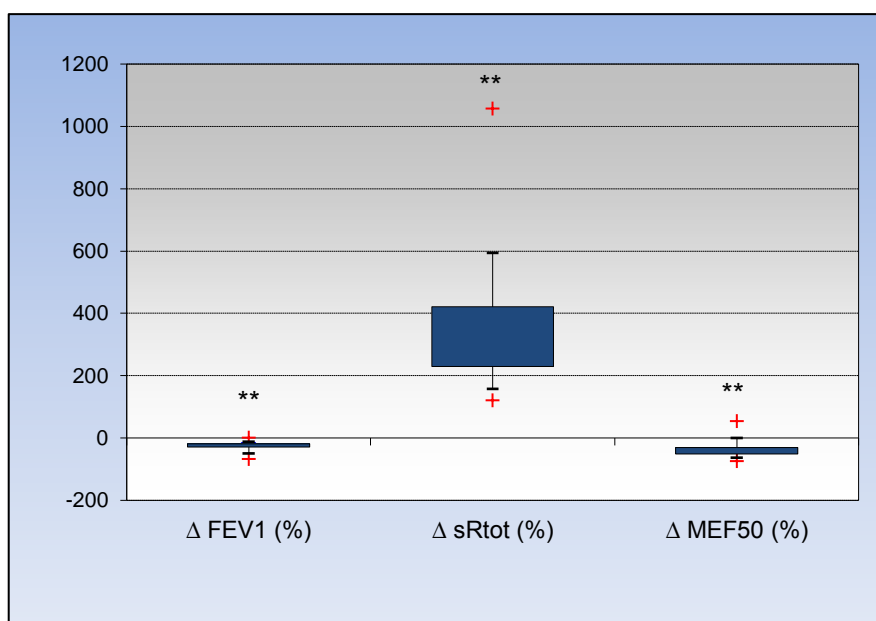


Abbildung 7: Veränderung der Standardlungenfunktionsparameter während der Histaminprovokation, n=102, \*\*  $p < 0,001$

### 3.3. Änderung der Parameter der Impulsoszillometrie nach der Provokation

In Tabelle 8 sind die Änderungen der Parameter der Impulsoszillometrie während der Untersuchung aufgeführt.

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	Variationskoeffizient (%)	Minimum	Maximum
$\Delta F_{res}$ (%)	194,24	70,9	3,61	77,62	456,7
$\Delta Z$ (%)	189,75	60,33	3,14	57,14	357,14
$\Delta R_{5Hz}$ (%)	179,37	54,28	2,99	63,64	338,46
$\Delta R_{20Hz}$ (%)	132,05	32,88	2,46	59,46	266,67
$\Delta R_{35Hz}$ (%)	119,49	23,41	1,93	50	194,44

Tabelle 8: Veränderungen der Parameter der Impulsoszillometrie während der Provokation, n=102

Die Resistance bei 5 Hz erreichte hierbei in 68 Prozent, also bei 70 der 102 Probanden eine Überschreitung des Grenzwertes zur Obstruktion, d.h. eine Sollwertüberschreitung von mehr als 150%. Es wurden nachfolgend nochmals die Abbruchparameter  $FEV_1$  und  $sR_{tot}$  mit der  $R_{5Hz}$  verglichen, um die Häufigkeiten eines falsch negativen Befundes durch die  $R_{5Hz}$  zu ermitteln. Hierbei zeigte sich, dass die  $R_{5Hz}$  im Vergleich zum  $FEV_1$  bei 20 Patienten und im Vergleich zur  $sR_{tot}$  bei 29 der Patienten eine falsch negative Aussage erbrachte.

Über die Häufigkeiten eventueller falsch positiver Ergebnisse kann keine Aussage getroffen werden, da eine gesunde Population in diese Studie nicht eingeschlossen wurde.

Bei der  $R_{20Hz}$  wurde der Grenzwert für eine Obstruktion (>130% vom Soll) bei 56 Patienten (54,9%) überschritten. Bei der  $R_{35Hz}$  sind es 75 Patienten, das heißt 73,5%. Bei der Resonanzfrequenz überschritten 75 der 102 Patienten (73,5%) den Grenzwert zur Obstruktion (>135% vom Basiswert). Auch bei der Gesamtimpedanz wurde bei 90 Patienten (88,2%) eine Sollwertüberschreitung von mehr als 30 Prozent beobachtet.

In Tabelle 9 sind die Frequenzabhängigkeiten FDR und FDRa abgebildet.

Parameter	Mittelwert	Standard-abweichung	Variations-koeffizient (%)	Minimum	Maximum
<b>FDR Abbruch</b>	0,71	0,45	6,28	0	2,02
<b>FDRa Abbruch</b>	0,28	0,21	7,27	0	1,08

Tabelle 9: FDR (kPa/l/s) und FDRa (kPa/l/s) nach der Provokation, n=102

Bei 80 (78,4%) Patienten kam es nach der Provokation mit Histamin zu einer Überschreitung des Grenzwertes von 0,12 kPa/l/s für die FDRa. Bei der FDR lagen sogar bei 93 (91,2%) Patienten die Werte höher als 0,2 kPa/l/s, was der Grenze für eine Obstruktion entsprach.

Die Ergebnisse für die Reactance werden in Tabelle 10 aufgeführt.

Parameter	Mittelwert	Standard-abweichung	Variations-koeffizient (%)	Minimum	Maximum
<b>Abbruch X<sub>5Hz</sub></b>	-0,34	0,21	-6,02	-1,19	-0,05
<b>Abbruch X<sub>20Hz</sub></b>	-0,06	0,08	-14,6	-0,34	0,09
<b>Abbruch X<sub>35Hz</sub></b>	0,1	0,06	5,52	-0,05	0,22

Tabelle 10: Reactance X (kPa/l/s) nach der Provokation, n=102

Bei 58 (56,8%) der Patienten wurde der Grenzwert bei der X<sub>5Hz</sub> unterschritten.

Von den 70 Patienten bei denen mittels Impulsoszillometrie eine Obstruktion nachgewiesen werden konnte, wiesen 67 (95,7%) eine periphere Obstruktion und nur 3 (4,3%) eine zentrale Obstruktion auf.

Die Änderungen der impulsoszillometrisch bestimmten Atemwegswiderstände sind untenstehend in Form von Box-Plots dargestellt. Es kam unter der Provokation zu einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,001$ ) der Parameter im Vergleich zu den Ausgangswerten (Abb. 8).

Die größte Änderung des Atemwegswiderstandes war bei einer Frequenz von 5 Hz nachzuweisen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass auch die größte Streuung bei 5 Hz zu verzeichnen war. Bei 35 Hz bestand die geringste Streuung, bei jedoch auch dem geringsten Anstieg.

Die  $R_{5\text{Hz}}$  unterschied sich hierbei signifikant ( $p<0,05$ ) von der  $R_{20\text{Hz}}$  und der  $R_{35\text{Hz}}$ . Die  $R_{20\text{Hz}}$  und die  $R_{35\text{Hz}}$  unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

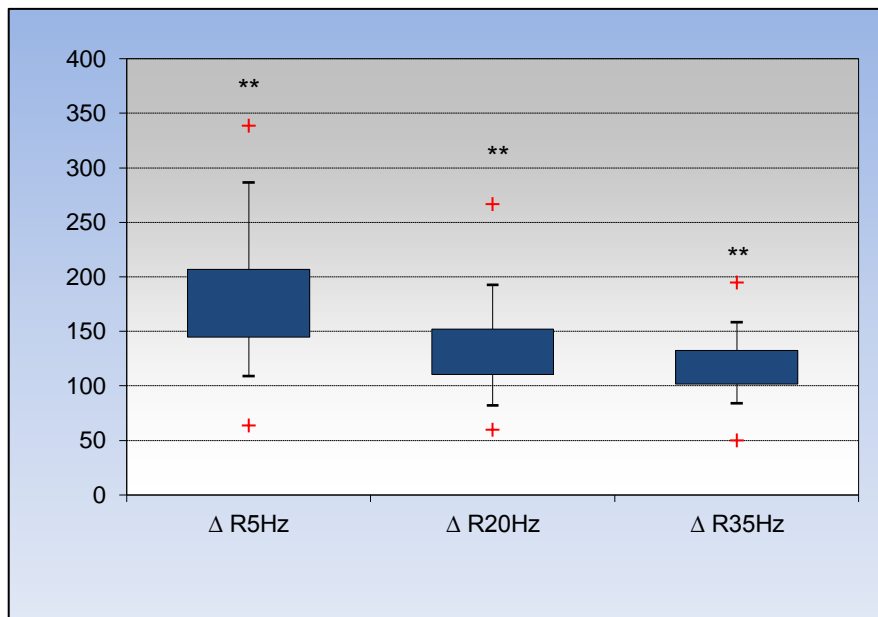


Abbildung 8: Veränderung der Atemwegswiderstände der Impulsozillometrie (%) während der Histaminprovokation,  $n=102$ , \*\*  $p<0,001$

Die Veränderungen von FDR und FDRa während der Histaminprovokation werden in den Abbildungen 9 und 10 graphisch dargestellt. Auch hier fanden sich statistisch signifikante ( $p<0,001$ ) Änderungen im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung.

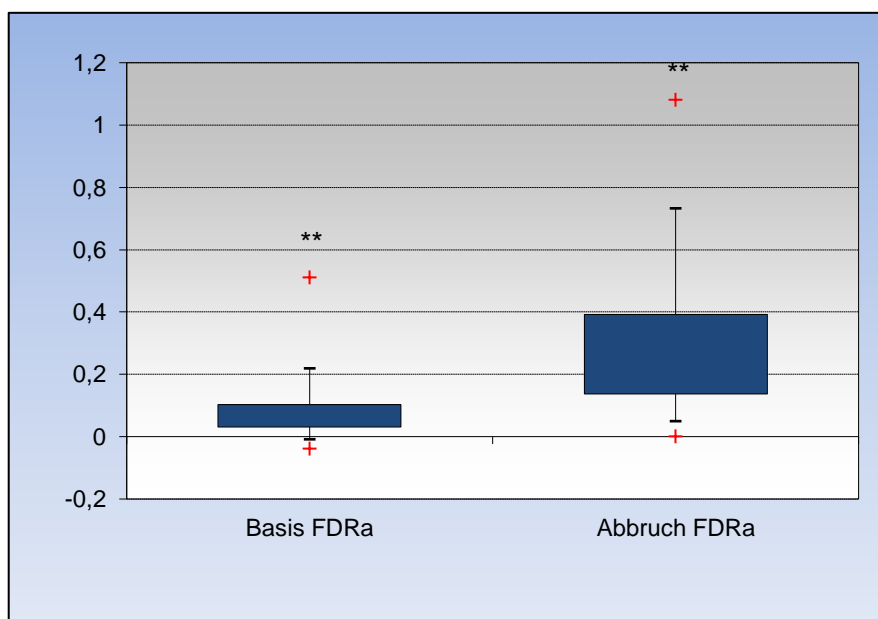


Abbildung 9: Veränderung der FDRa (kPa/l/s) während der Histaminprovokation,  $n=102$ , \*\*  $p<0,001$

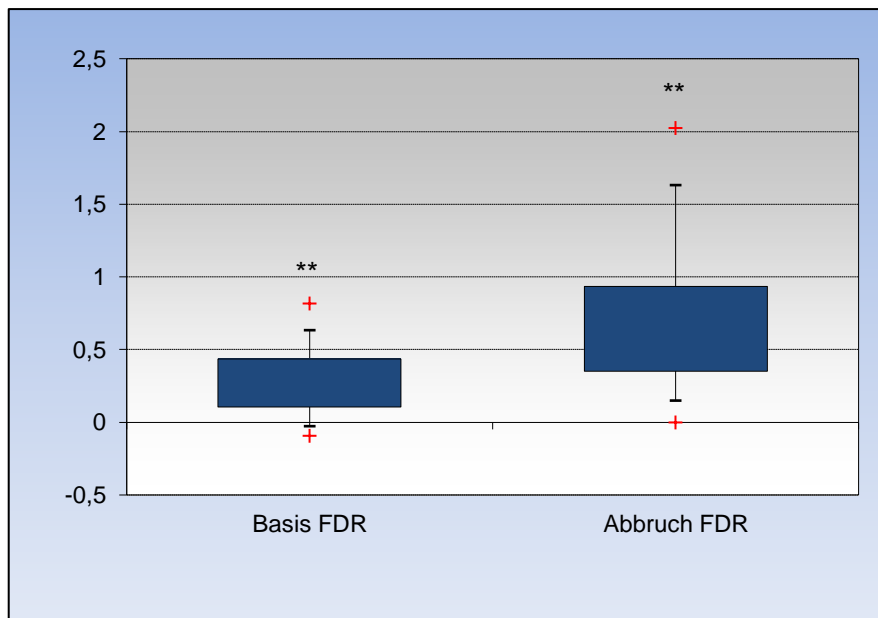


Abbildung 10: Veränderung der FDR (kPa/l/s) während der Histaminprovokation, n=102, \*\*p<0,001

Neben den Atemwegswiderständen wurden ebenfalls die Veränderungen der Gesamtimpedanz betrachtet (Abb. 11).

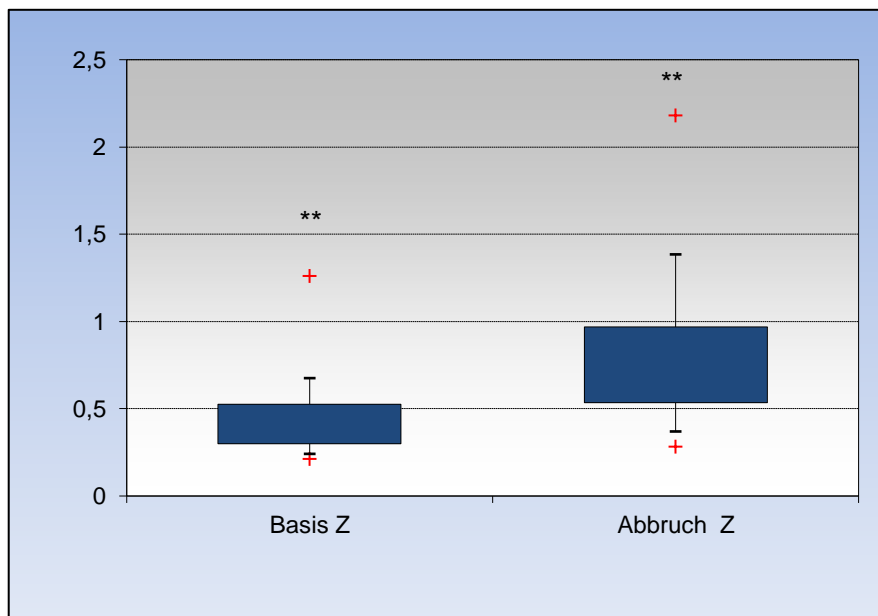


Abbildung 11: Veränderung der Gesamtimpedanz Z (kPa/l/s) während der Histaminprovokation, n=102, \*\*p<0,001

Es ließ sich ein statistisch hochsignifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) der Gesamtimpedanz  $Z$  unter der Histaminprovokation nachweisen.

Als weiterer komplexer Parameter der Impulsozillometrie wurde die Resonanzfrequenz  $F_{res}$  betrachtet. Auch hier konnte eine hochsignifikante Änderung unter der Histaminprovokation festgestellt werden (Abb. 12).

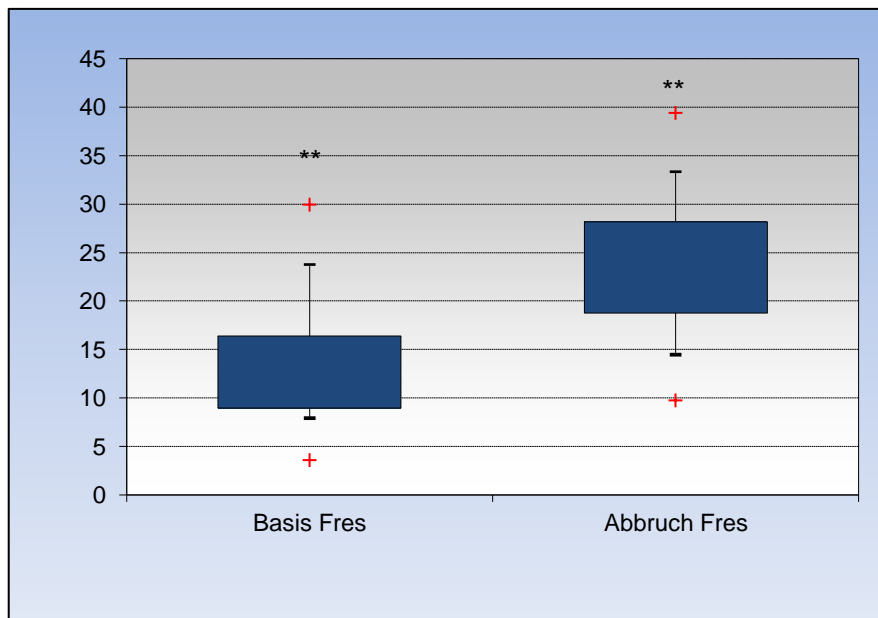


Abbildung 12: Veränderung der Resonanzfrequenz  $F_{res}$  (Hz) während der Histaminprovokation,  $n=102$ ,  $**p<0,001$

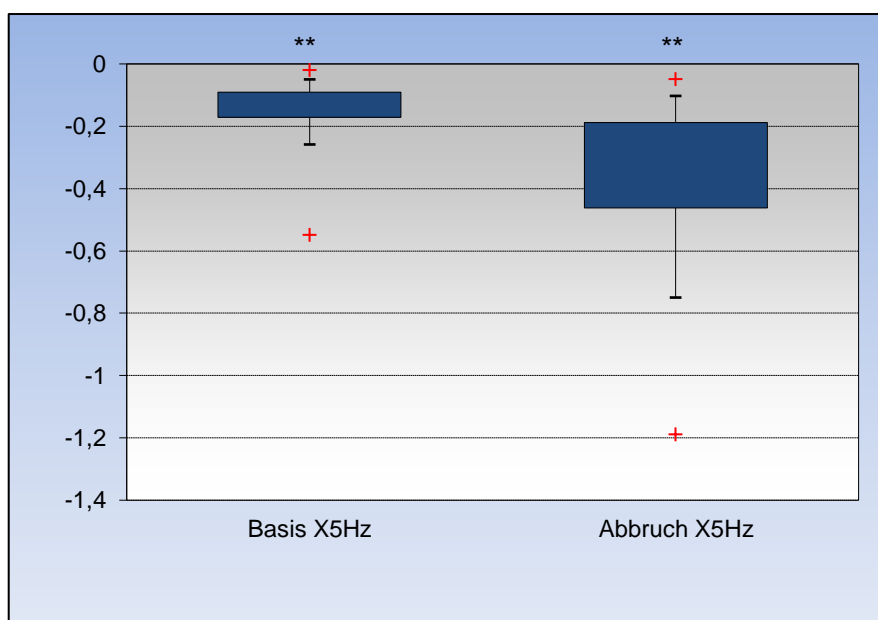


Abbildung 13: Veränderung der Reactance  $X_{5Hz}$  (kPa/l/s) während der Histaminprovokation,  $n=102$ ,  $**p<0,001$



Auch bei der Reactance  $X_{5\text{Hz}}$  ließen sich statistisch hochsignifikante Änderungen während der Histaminprovokation nachweisen (Abb. 13).

### 3.4. Korrelationen von $\text{FEV}_1$ und $\text{sR}_{\text{tot}}$ mit den Parametern der Impulsozillometrie in der Gesamtpopulation

Zwischen der Einsekundenkapazität und dem spezifischen Atemwiderstand ( $\text{sR}_{\text{tot}}$ ) in der Ausgangslungenfunktion konnte nur eine sehr geringe, negative Korrelation ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden.

Bei der Betrachtung der spirometrischen Parameter  $\text{MEF}_{50}$  und  $\text{FEV}_1$  untereinander zeigte sich eine hohe ( $r = 0,7$ ) und statistisch hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) positive Korrelation (Abb. 14).

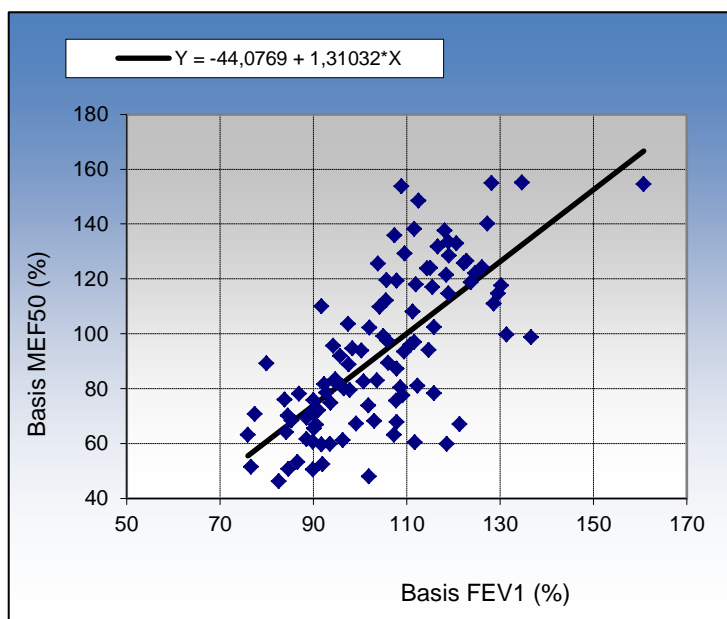


Abbildung 14: Korrelation Basis MEF50 (% Soll) und Basis FEV1 (% Soll),  $n=102$ ,  $r=0,7$   $p < 0,001$

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation-Koeffizienten zwischen dem Goldstandard  $\text{FEV}_{1(\text{I})}$  und den Parametern aus der Impulsozillometrie bei der Ausgangsuntersuchung sind in Tabelle 11 dargestellt.

Geringgradige Negativkorrelationen konnten zu den Resistances von 5, 20 und 35 Hz, zur Gesamtimpedanz  $Z$ , zur Resonanzfrequenz  $f_{\text{res}}$  und zur absoluten Frequenzabhängigkeit  $\text{FDRa}$  nachgewiesen werden. Eine mittelgradige positive Korrelation fand sich zur Reactance  $X_{5\text{Hz}}$ . Diese Korrelationen waren statistisch hochsignifikant.

Für die Reactances bei 20 und 35 Hz und für die relative Frequenzabhängigkeit  $\text{FDR}$  konnten keine signifikanten Korrelationen berechnet werden.

Parameter	Korrelationskoeffizient	Signifikanz einseitig
<b>R<sub>5Hz</sub> : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,429</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>R<sub>20Hz</sub> : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,384</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>R<sub>35Hz</sub> : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,388</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>X<sub>5Hz</sub> : FEV<sub>1</sub></b>	<b>0,512</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>X<sub>20Hz</sub> : FEV<sub>1</sub></b>	<b>0,25</b>	<b>0,005</b>
<b>X<sub>35Hz</sub> : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,005</b>	<b>0,478</b>
<b>Fres : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,432</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,453</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>FDR : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,229</b>	<b>0,01</b>
<b>FDRa : FEV<sub>1</sub></b>	<b>-0,311</b>	<b>0,0001</b>

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten zwischen dem FEV<sub>1</sub> und den Parametern der Impulsozillometrie bei der Ausgangsuntersuchung (Absolutwerte), n=102, nach Adjustierung des p-Wertes < 0,004

Es wurden außerdem die Korrelationskoeffizienten der impulsozillometrisch bestimmten Parameter in Bezug auf die sR<sub>tot</sub> zu Beginn der Untersuchung bestimmt (Tabelle 12). Geringgradige positive Korrelationen konnten zur R<sub>5Hz</sub>, der Gesamtimpedanz Z, der Resonanzfrequenz Fres und zur den Frequenzabhängigkeiten FDR und FDRa berechnet werden. Geringe negative Korrelationen fanden sich bei den Reactances X<sub>5Hz</sub>, X<sub>20Hz</sub> und X<sub>35Hz</sub>. Diese Korrelationen waren statistisch hochsignifikant.

Keine signifikanten Korrelationen wurden bei den Resistances R<sub>20Hz</sub> und R<sub>35Hz</sub> berechnet.

Parameter	Korrelationskoeffizient	Signifikanz einseitig
<b>sRtot : R<sub>5Hz</sub></b>	<b>0,348</b>	<b>&lt;0,001</b>
sRtot : R <sub>20Hz</sub>	0,219	0,01
<b>sRtot : R<sub>35Hz</sub></b>	<b>0,118</b>	<b>0,118</b>
<b>sRtot : X<sub>5Hz</sub></b>	<b>-0,35</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>sRtot : X<sub>20Hz</sub></b>	<b>-0,375</b>	<b>&lt;0,001</b>
sRtot : X <sub>35Hz</sub>	-0,283	0,002
<b>sRtot : Fres</b>	<b>0,456</b>	<b>&lt;0,001</b>
sRtot : Z	0,36	<0,001
<b>sRtot : FDR</b>	<b>0,339</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>sRtot : FDRa</b>	<b>0,372</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten von sRtot und den Parametern der Impulsoszillometrie bei der Ausgangsuntersuchung (Absolutwerte), n=102, nach Adjustierung des p-Wertes  $p < 0,004$

Im Vergleich miteinander zeigten das  $\Delta FEV_1$  und der  $\Delta MEF_{50}$ , nach der histamininduzierten Bronchialobstruktion, eine mittelgradige ( $r=0,498$ ) und statistisch hochsignifikante positive Korrelation ( $p < 0,0001$ ), (Abbildung 15).

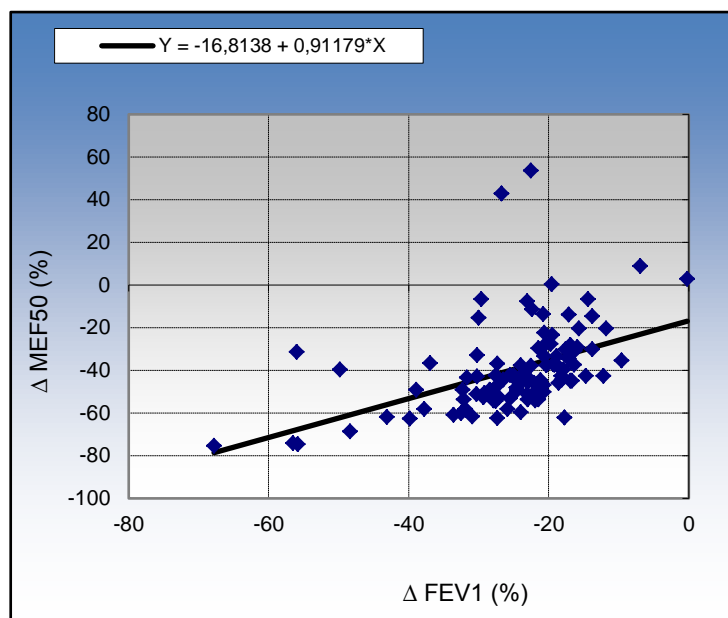


Abbildung 15: Korrelation von  $\Delta MEF_{50}$  (%) und  $\Delta FEV_1$  (%) nach der Histaminprovokation, n=102,  $r = 0,498$ ,  $p < 0,001$

Auch die Veränderungen des spezifischen Atemwegswiderstandes sRtot zeigten eine hochsignifikante ( $p < 0,001$ ), geringe negative Korrelation zum  $FEV_1$  ( $r = -0,429$ ), (Abbildung 16).

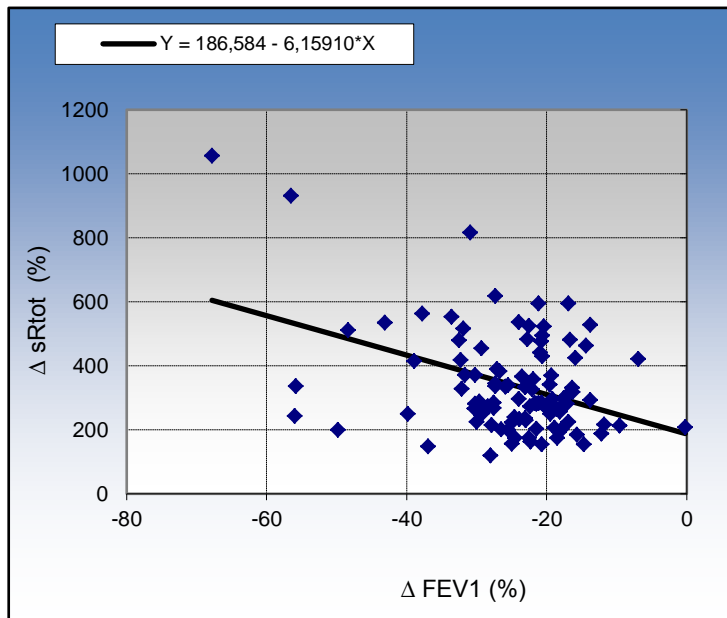


Abbildung 16: Korrelation von  $\Delta sR_{tot}$  (%) und  $\Delta FEV_1$  (%) nach der Histaminprovokation,  $n=102$ ,  $r=-0,429$ ,  $p<0,001$

Nach der Histaminprovokation konnten bei den Resistances  $R_{5Hz}$  und  $R_{35Hz}$  und der Gesamtimpedanz  $Z$  noch leichtgradige, negative Korrelationen zum  $FEV_1$  nachgewiesen werden. Die Resonanzfrequenz  $F_{res}$  und die  $R_{20Hz}$  zeigten keine signifikante Korrelation (Tabelle 13).

Die Korrelationen zu den Frequenzabhängigkeiten  $FDR$ ,  $FDRa$  und zu den Reactances können, aufgrund des Nulldurchganges der Parameter während der Provokation, nicht als Prozentwerte berechnet werden.

Parameter	Korrelationskoeffizient	Signifikanz einseitig
$\Delta FEV_1 : \Delta R_{5Hz}$	<b>-0,273</b>	0,002
$\Delta FEV_1 : \Delta R_{20Hz}$	-0,234	0,008
$\Delta FEV_1 : \Delta R_{35Hz}$	<b>-0,33</b>	<0,001
$\Delta FEV_1 : \Delta Z$	<b>-0,297</b>	0,001
$\Delta FEV_1 : \Delta F_{res}$	0,125	0,1

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten von  $\Delta FEV_1$  (%) und den Parametern der Impulsozillometrie (%) nach der Histaminprovokation,  $n=102$ , nach Adjustierung des p-Wertes  $p<0,004$

Bei dem Vergleich zur sRtot konnten nur bei der Gesamtimpedanz Z und der Resistance R<sub>5Hz</sub> eine signifikante, leichtgradige negative Korrelation nachgewiesen werden. Die übrigen Parameter korrelierten nicht mit der sRtot (Tabelle 14).

Parameter	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
$\Delta sR_{tot} : \Delta R_{5Hz}$	<b>0,336</b>	<0,001
$\Delta sR_{tot} : \Delta R_{20Hz}$	0,007	0,46
$\Delta sR_{tot} : \Delta R_{35Hz}$	0,174	0,04
$\Delta sR_{tot} : \Delta Z$	<b>0,411</b>	<0,001
$\Delta sR_{tot} : \Delta F_{res}$	-0,024	0,4

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten von  $\Delta sR_{tot}$  (%) und den Parametern der Impulsozillometrie (%) nach Histaminprovokation, n=102, nach Adjustierung des p-Wertes p<0,004

### 3.5. Korrelation von FEV<sub>1</sub> und sRtot mit den Parametern der IOS nach Unterteilung in Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität

Tabelle 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität (Definition siehe Kapitel 1.5.5.) bei den untersuchten Patienten. Hierbei hatte die Mehrzahl der Patienten eine mittelgradige BHR (57,84%). Die leichtgradige BHR trat mit 23,52% noch etwas häufiger auf als die schwere bronchiale Hyperreaktivität (18,6%).

Schweregrad	Häufigkeit absolut	Häufigkeit Prozent
leichtgradig	24	23,52
mittelgradig	59	57,84
schwergradig	19	18,60

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der BHR, n=102

Im Rahmen der weiteren Untersuchungen erfolgte die Korrelation der Parameter der Impulsozillometrie mit dem FEV<sub>1</sub> und sRtot nach Unterteilung in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität.

Nachfolgend sind die Korrelationskoeffizienten mit den zugehörigen Signifikanzen tabellarisch aufgeführt (Tabellen 16 und 17).

Hier fand sich lediglich in der Stufe der mittelgradigen BHR eine statistisch signifikante Korrelation von  $\Delta FEV_1$  und  $\Delta R_{20Hz}$ , die mit einem Wert von -0,42 leichtgradig war.

$\Delta FEV_1 \%$						
	BHR leicht		BHR mittel		BHR schwer	
	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz
$\Delta R_{5Hz}$	-0,19	0,17	-0,24	0,02	-0,08	0,34
$\Delta R_{20Hz}$	-0,07	0,36	<b>-0,42</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,02	0,44
$\Delta R_{35Hz}$	-0,197	0,17	-0,27	0,01	-0,17	0,2
$\Delta Z$	-0,172	0,2	-0,21	0,04	-0,18	0,19
$\Delta Fres$	0,368	0,03	-0,13	0,14	0,24	0,12

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten von  $\Delta FEV_1$  (%) und den Parametern der Impulsoszillometrie (%) nach Unterteilung in die Schweregrade der BHR, n=102, nach Adjustierung p-Wert  $p < 0,004$

Ein ähnliches Bild fand sich bei der  $\Delta sR_{tot}$ . Auch hier fand sich lediglich in der Gruppe der mittelgradigen BHR eine signifikante, leichtgradige positive Korrelation zur  $\Delta Z$  ( $r=0,36$ ,  $p=0,001$ ).

Bei allen anderen Parametern konnte keine statistisch signifikante Korrelation nach Unterteilung in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität berechnet werden.

Die Parameter FDR, FDRa und die Reactances  $X_{5Hz}$ ,  $X_{20Hz}$  und  $X_{35Hz}$  konnten aufgrund des Durchganges durch den Nullpunkt während der Provokation, wiederum nicht zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten herangezogen werden.

$\Delta sR_{tot}(\%)$						
	BHR leicht		BHR mittel		BHR schwer	
	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz
$\Delta R_{5Hz}$	0,34	0,04	0,28	0,01	0,27	0,09
$\Delta R_{20Hz}$	-0,11	0,3	-0,1	0,2	0,16	0,2
$\Delta R_{35Hz}$	0,08	0,34	0,06	0,29	0,19	0,17
$\Delta Z$	0,44	0,01	<b>0,36</b>	<b>0,001</b>	0,27	0,09
$\Delta Fres$	-0,07	0,36	0,09	0,21	-0,19	0,1

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten von  $\Delta sR_{tot}$  (%) und den Parametern der Impulsoszillometrie (%) nach Unterteilung in die Schweregrade der BHR, n=102, nach Adjustierung des p-Wertes  $p < 0,004$

### 3.6. Änderung der impulsoszillometrischen Parameter nach Unterteilung in Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität

Nach Unterteilung in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität erfolgte die Beurteilung der impulsoszillometrischen Parameter (Tab.18) hinsichtlich des prozentualen Anteils des Nachweises der Obstruktion.

Hieraus war ersichtlich, dass die Veränderungen der komplexen Parameter der Impulsoszillometrie  $Z$ ,  $F_{res}$ ,  $FDR$  und  $FDRa$  in allen Schweregraden die bronchiale Hyperreaktivität verlässlich nachzuweisen vermochten. Lediglich bei der leichten bronchialen Hyperreaktivität war die  $FDRa$  kein ausreichender Parameter zum Nachweis der Obstruktion.

Eine besonders hohe Nachweisquote konnten für die komplexen Parameter der IOS bei der mittelgradigen und schweren BHR nachgewiesen werden. Sie lag für die Gesamtimpedanz  $Z$  und die relative Frequenzabhängigkeit  $FDR$  bei über 90% und für die absolute Frequenzabhängigkeit  $FDRa$  bei über 80%. Die Resonanzfrequenz  $F_{res}$  wies die Obstruktion in allen 3 Schweregraden der BHR mit einer Häufigkeit von mehr als 70% nach.

Die Reactance  $X_{5Hz}$  und die Resistances  $R_{5Hz}$ ,  $R_{20Hz}$  und  $R_{35Hz}$  waren in der Gruppe der leichten BHR kein adäquater Parameter um eine Obstruktion nachzuweisen. In der Gruppe der mittelgradigen BHR stieg die Nachweisquote der  $R_{5Hz}$  auf ein ausreichendes Maß von 69,5% an und in der Gruppe der schweren BHR konnte bei 89,5% der Patienten eine Obstruktion nachgewiesen werden.

In der Gruppe der schweren BHR konnte auch für die Reactance  $X_{5Hz}$  eine gute Nachweisquote von 84% nachgewiesen werden.

Lediglich die Resistances bei 20 und 35 Hz konnten in keiner Untergruppe die Obstruktion in einem ausreichenden Maß nachweisen.

	BHR leicht		BHR mittel		BHR schwer	
	n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent
$R_{5Hz}$	12	50	41	69,5	17	89,5
$R_{20Hz}$	12	50	31	52,5	11	57,8
$R_{35Hz}$	8	33,3	16	27,1	6	31,5
$Z$	17	70,8	54	91,5	19	100
$F_{res}$	18	75	42	71,2	15	78,9
$FDR$	18	75	56	94,9	19	100
$FDRa$	12	50	49	83	17	89,4
$X_{5Hz}$	9	37,5	33	55,9	16	84,2

Tabelle 18: Grenzwertüberschreitung der Parameter der Impulsoszillometrie nach Unterteilung in die Schweregrade der BHR, n=102

Nach Unterteilung ist die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität wurden in den Untergruppen die Unterschiede der impulsoszillometrisch bestimmten Parameter nach Histaminprovokation berechnet und in Tabelle 19 dargestellt. Signifikante Unterschiede fanden sich bei der FDR und der Fres. Hier unterschieden sich die Gruppen der leichten BHR signifikant von den Gruppen der mittelgradigen und schweren BHR. Bei der  $X_{5\text{Hz}}$  unterschied sich die Untergruppe der leichten BHR signifikant von der Gruppe der mittelgradigen BHR. Ansonsten konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet werden.

Damit zeigt sich, dass die Reaktionsmuster in allen Schweregraden der bronchialen Hyperreaktivität vergleichbar sind.

	BHR leicht	Signifikanz leicht/mittel	BHR mittel	Signifikanz mittel/schwer	BHR schwer	Signifikanz leicht/schwer
<b>Abbruch Fres</b>	20,4 ± 5,0	0,05	24,0 ± 6,2	n.s.	26,4 ± 4,8	0,05
<b>Abbruch Z</b>	0,6 ± 0,3	n.s.	0,8 ± 0,3	n.s.	0,8 ± 0,2	n.s.
<b>Abbruch FDR</b>	0,5 ± 0,4	0,05	0,7 ± 0,4	n.s.	0,8 ± 0,4	0,05
<b>Abbruch FDRa</b>	0,2 ± 0,2	n.s.	0,3 ± 0,2	n.s.	0,3 ± 0,1	n.s.
<b>Abbruch <math>X_{5\text{Hz}}</math></b>	-0,3 ± 0,2	0,05	-0,36 ± 0,2	n.s.	-0,36 ± 0,2	n.s.
<b>Abbruch <math>R_{5\text{Hz}}</math></b>	0,6 ± 0,2	n.s.	0,7 ± 0,3	n.s.	0,7 ± 0,2	n.s.
<b>Abbruch <math>R_{20\text{Hz}}</math></b>	0,4 ± 0,1	n.s.	0,4 ± 0,1	n.s.	0,39 ± 0,1	n.s.
<b>Abbruch <math>R_{35\text{Hz}}</math></b>	0,4 ± 0,1	n.s.	0,4 ± 0,1	n.s.	0,38 ± 0,1	n.s.

Tabelle 19: Parameter der Impulsoszillometrie nach der Histaminprovokation in Schweregrade der BHR unterteilt, Darstellung als MW ± SD

In den nachfolgenden Abbildungen 17 - 19 sind die prozentualen Veränderungen der impulsoszillometrisch gemessenen Resistance bei 5, 20 und 35 Hz und die komplexen Parameter Resonanzfrequenz und Impedanz nach Unterteilung in die Schweregrade der BHR dargestellt.



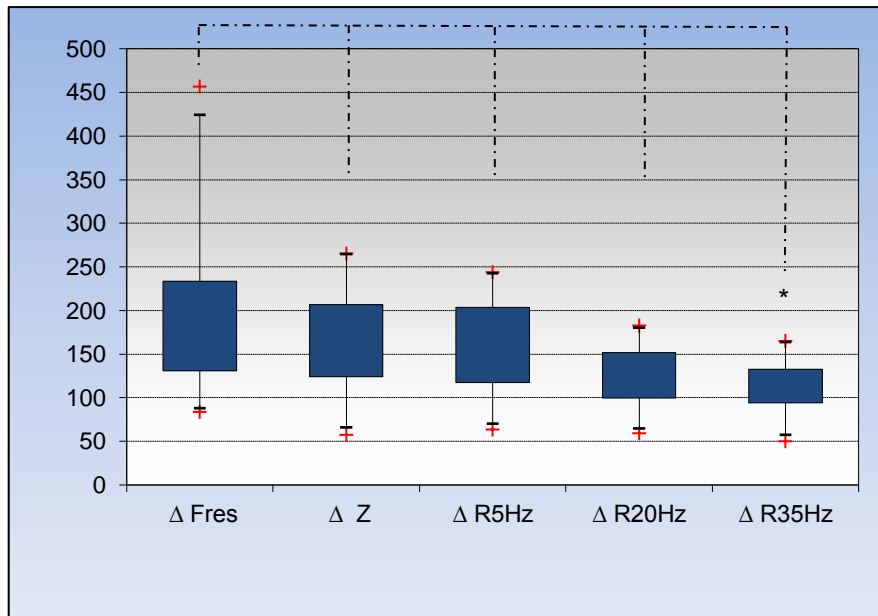


Abbildung 17: Veränderungen der Parameter der Impulsozilometrie in der Gruppe der leichten BHR, n=24, \*p<0,05

Hieraus ist ersichtlich, dass in der Gruppe der leichten BHR die geringste Änderung bei der  $R_{35\text{Hz}}$  nachzuweisen war. Sie unterscheidet sich signifikant von den Parametern Fres, Z und  $R_{5\text{Hz}}$ , jedoch nicht von der  $R_{20\text{Hz}}$ . Die Parameter Fres, Z und  $R_{5\text{Hz}}$  wiesen die größten Änderungen auf, unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (Abb. 17).

Bei der mittelgradigen bronchialen Hyperreaktivität ließen sich die größten Änderungen bei den Parametern Fres, Z und  $R_{5\text{Hz}}$  nachweisen. Im Vergleich zueinander konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede berechnet werden. Im Vergleich zu den anderen bestimmten Parametern  $R_{20\text{Hz}}$  und  $R_{35\text{Hz}}$  waren diese Unterschiede jedoch statistisch signifikant. Auch  $R_{20\text{Hz}}$  und  $R_{35\text{Hz}}$  wiesen signifikante Unterschiede auf. Die geringste Änderung war bei der  $R_{35\text{Hz}}$  zu verzeichnen (Abb. 18).

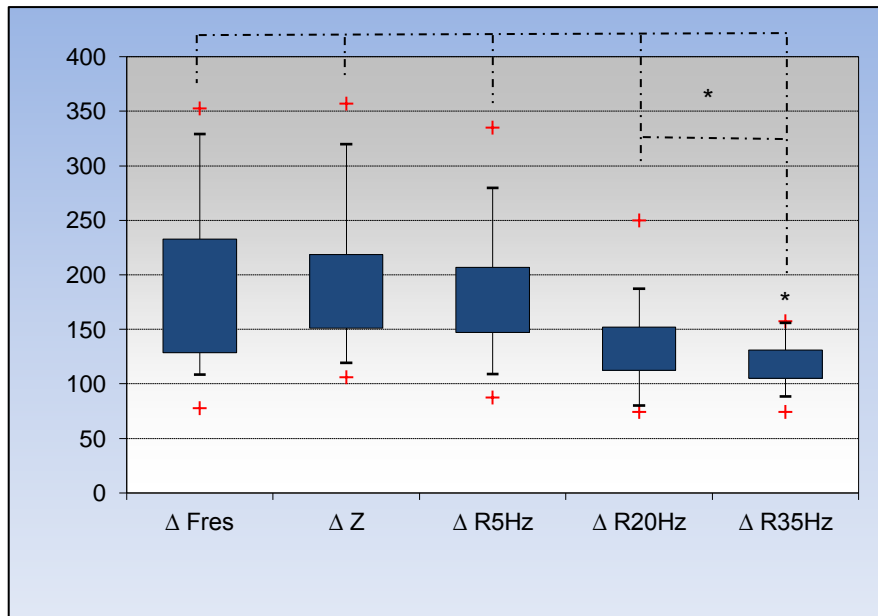


Abbildung 18: Veränderung der Parameter der Impulsozilometrie in der Gruppe der mittelgradigen BHR, n=59, \*p<0,05

Auch bei der schweren BHR ließen sich die ausgeprägtesten Änderungen bei der Resonanzfrequenz  $F_{res}$ , der Impedanz  $Z$  und der Resistance  $R_{5Hz}$  nachweisen. Wiederum konnten zwischen diesen drei Parametern keine signifikanten Unterschiede berechnet werden.

Die  $R_{20Hz}$  und die  $R_{35Hz}$  unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander (Abb. 19).

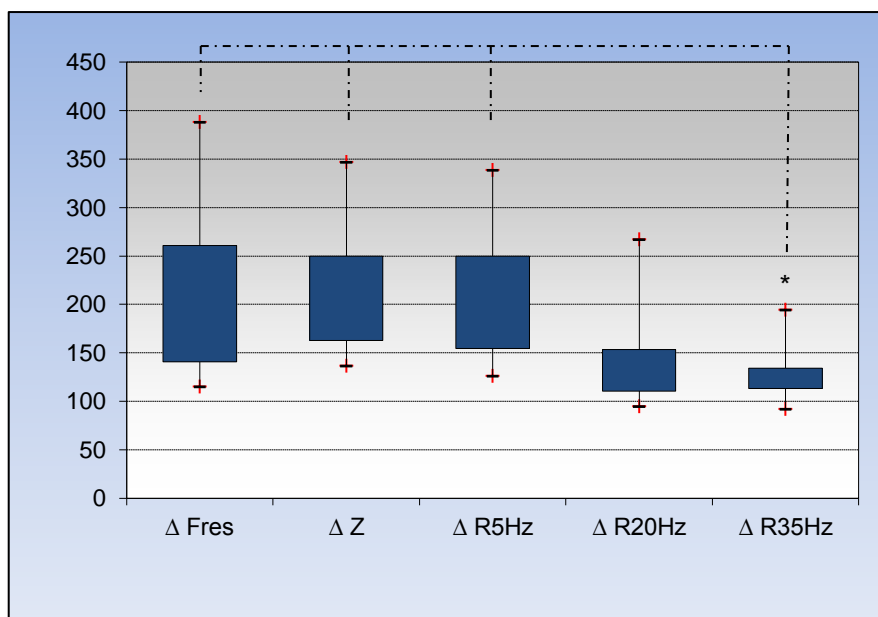


Abbildung 19: Veränderung der Parameter der Impulsozilometrie in der Gruppe der schweren BHR, n=19, \*p<0,05

Auch nach Unterteilung der Gesamtpopulation in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität erfolgte die Beurteilung der Nachweisquote der Obstruktion bei den einzelnen Patienten (Tabelle 20). Zugrunde gelegt wurde hierfür der definitionsgemäß notwendige Anstieg der  $R_{5Hz}$  auf  $\geq 50\%$  vom Soll.

Bei der leichten BHR waren es wie schon beschrieben 12 Patienten (50%). Von diesen 12 Patienten wiesen 10 (83%) eine periphere Obstruktion auf.

Ebenso fand sich in der Gruppe der mittelgradigen BHR eine deutliche Häufung der peripheren Obstruktion. Hier konnte sogar bei 40 (97,5%) der 41 als obstruktiv bewerteten Patienten eine periphere Obstruktion befundet werden.

In der Gruppe der schweren bronchialen Hyperreaktivität wies jeder der 17 als obstruktiv diagnostizierten Patienten eine periphere obstruktive Ventilationsstörung auf.

BHR	Obstruktion		
	gesamt	peripher	zentral
<b>leicht</b>	12	10	2
<b>mittelgradig</b>	41	40	1
<b>schwer</b>	17	17	0

Tabelle 20: Unterteilung in periphere und zentrale Obstruktion in den Schweregraden der BHR

Auch wurde die Nachweisquote der klassischen lungenfunktionellen Parameter nach Aufteilung in die Untergruppen nochmals gesichtet (Tab. 21). Hier zeigte sich, dass das  $FEV_1$  in Gruppe der leichten BHR die Obstruktion in nur 41% der Fälle nachweisen konnte. In den Gruppen der mittel- und schwergradigen BHR war die Nachweisquote mit über 70% im erwarteten Bereich, ebenso wie die der  $sR_{tot}$ . Diese wies in allen drei Gruppen die Obstruktion verlässlich nach.

	BHR Schweregrad		
	leicht	mittel	schwer
<b>n=</b>	24	59	19
<b><math>FEV_1</math></b>	10 (41,6%)	47 (79,6%)	14 (73,6%)
<b><math>sR_{tot}</math></b>	18 (75%)	51 (86,4%)	19 (100%)

Tabelle 21: Nachweisquote der Obstruktion mit Hilfe von  $FEV_1$  und  $sR_{tot}$  nach Unterteilung in die Schweregrade der BHR

## 4. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich von drei lungenfunktionellen Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung der Bronchialobstruktion bei der unspezifischen Provokationstestung mit Histamin.

Die Ausgangswerte der Bodyplethysmographie und Spirometrie befanden sich innerhalb der individuellen Sollwerte.

Die Parameter der Impulsoszillometrie jedoch wiesen bei einem nicht zu vernachlässigendem Anteil an Patienten bereits eine obstruktive Ventilationsstörung nach. Insgesamt wurden gemäß des in Kapitel 2.5. erläuterten Algorithmus 17 Patienten als obstruktiv eingestuft. 11 der Patienten hatten eine periphere Obstruktion.

Die Impulsoszillometrie gilt mittlerweile als sensitiver Lungenfunktionstest zur Erfassung obstruktiver Ventilationsstörungen (70 - 72). Der besondere Vorteil liegt hier in der Möglichkeit zur Differenzierung zwischen peripherer und zentraler Obstruktion durch den spezifischen Verlauf der Resistance  $R$  und der Reactance  $X$  bei den verschiedenen Messfrequenzen (48, 73). Insbesondere die Frequenzabhängigkeit  $R_{5\text{Hz}} - R_{20\text{Hz}}$  (FDRa) gilt als sensitiver Marker für eine periphere Obstruktion (69) bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, wie der COPD oder dem Asthma.

Es ist also anzunehmen, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht als falsch positiv zu werten sind, sondern eine tatsächliche periphere Obstruktion widerspiegeln, welche durch die klassischen lungenfunktionellen Methoden nicht dargestellt wurde.

Es ist ebenso bekannt, dass bei der Spirometrie vor allem sehr leichte Obstruktionen wie zum Beispiel beim Asthma bronchiale durch forcierte Atemmanöver muskulär kompensiert und somit auch unterschätzt werden können. Auch die Beurteilung der peripheren Atemwege ist mit Hilfe der Spirometrie nur eingeschränkt möglich, so dass zum Beispiel die Frühdiagnose des Asthma bronchiale mit Hilfe der Spirometrie erschwert sein kann (42, 43).

Die Bodyplethysmographie wiederum gilt als Goldstandard der Atemwegswiderstands- und Lungenvolumenmessung. Sie ermöglicht bei Ruheatmung die Messung unter anderem des intrathorakalen Gasvolumens ITGV, des Residualvolumens RV, sowie des spezifischen Atemwegswiderstandes (38, 74, 75). Im Wesentlichen werden jedoch durch die bodyplethysmographisch gemessenen Atemwegswiderstände die Veränderungen in den zentralen Atemwegen widerspiegelt (38). Eine Differenzierung zwischen peripherer und zentraler Obstruktion ist mit Hilfe der Bodyplethysmographie nicht möglich.

Aus diesen Erkenntnissen wird ersichtlich, dass vor allem beim Nachweis peripherer Obstruktionen bei den klassischen Lungenfunktionsmessungen Schwächen auszumachen sind. Diese Schwächen könnte die Impulsoszillometrie ausgleichen.

#### **4.1. Änderungen der klassischen lungenfunktionellen Parameter nach der Provokation**

70 (68,2%) von 102 Patienten zeigten am Ende der Untersuchung einen Abfall des  $FEV_1$  um mindestens 20%. Bei 88 (86%) von den 102 Patienten ließ sich ein Anstieg der  $sR_{tot}$  um mindestens 100% nachweisen. Es zeigte sich bei allen Probanden entweder ein Anstieg der  $sR_{tot}$  um  $\geq 100$  Prozent und/oder aber ein Abfall des  $FEV_1$  um  $\geq 20$  Prozent.

Das  $FEV_1$  gilt gemeinhin als weniger sensitiv, dafür aber spezifischer für den Nachweis einer Obstruktion. Beide Parameter gelten als Standard für die Erfassung obstruktiver Ventilationsstörungen (76 - 79). Das  $FEV_1$  fand dabei trotz seiner geringeren Sensitivität im Vergleich zu den bodyplethysmographisch bestimmten Atemwegswiderständen, wegen seiner hohen Spezifität den Weg in die internationalen Leitlinien wie GOLD (76) und GINA (1). Auch bei der Durchführung inhalativer Provokationstests gilt die Spirometrie, vor allem wegen der Einfachheit der Untersuchungssysteme, der günstigen Kosten und der geringen Streuung der gemessenen Parameter, als Methode der 1. Wahl. Unsere Ergebnisse bestätigten die Literatur insofern, dass auch in unserer Patientengruppe deutlich weniger Patienten mit Hilfe der Spirometrie als obstruktiv eingeschätzt wurden, als durch die Bodyplethysmographie.

Es sollte daher bei dem Verdacht auf eine Obstruktion nicht auf die zusätzliche Durchführung einer Bodyplethysmographie verzichtet werden, da bei einer nicht zu vernachlässigen Anzahl der Patienten die Ventilationsstörung nur über die Bodyplethysmographie nachgewiesen werden kann (64, 38, 74).

#### **4.2. Änderungen der Parameter der Impulsoszillometrie nach der Provokation**

Zur Eignung der Parameter der Impulsoszillometrie zur Objektivierung einer bronchokonstriktorischen Reaktion im Rahmen der Provokationstestung wurden zunächst die Atemwegswiderstände betrachtet. Bei der  $R_{5Hz}$  fanden sich bei 70 Patienten eine Überschreitung des Grenzwertes von mehr als 150% vom Soll. Demzufolge gelang also bei 68% der Patienten der Nachweis einer Obstruktion. Damit lag in dieser Untersuchung eine mit dem  $FEV_1$  vergleichbare Nachweishäufigkeit einer obstruktiven Ventilationsstörung vor. Dies wurde im Vorfeld nicht erwartet, da vorangegangene Arbeiten eher Vergleiche zu den bodyplethysmographisch gemessenen Atemwegswiderständen ziehen konnten (64, 80). Jedoch muss einschränkend erwähnt werden, dass sich eben zitierte Arbeiten nicht mit der bronchialen Hyperreaktivität befassen haben, sondern wie beispielsweise Hagert-Winkler et al (64) mit Patienten, die an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung litten.

Bei den Resistances bei 20 und 35 Hz konnten bei 56 bzw. 75 der getesteten Patienten eine Obstruktion nachgewiesen werden. Die Wertigkeit der  $R_{35\text{Hz}}$  lässt sich mit dieser Arbeit nicht abschließend bestimmen, da in der Literatur keine eindeutigen Sollwertgrenzen angegeben werden und demzufolge noch Untersuchungen im Vergleich zu gesunden Populationen nötig wären. Es scheint aber, einen Sollgrenzwert von  $\geq 30\%$  vom Soll angenommen, eine häufigere Überschreitung dessen im Vergleich zur  $R_{20\text{Hz}}$  zu geben. Somit kann man annehmen, dass die  $R_{35\text{Hz}}$  ein empfindlicherer Parameter zum Nachweis einer Obstruktion ist als die  $R_{20\text{Hz}}$ .

In der Varianzanalyse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der  $R_{5\text{Hz}}$  und den Resistances bei 20 und 35Hz berechnet. Die  $R_{5\text{Hz}}$  wies unter der Provokation die größte Änderung auf. Hier war jedoch auch die Streuung der Messwerte am größten.

Nur niedrige Frequenzen ( $\leq 5\text{Hz}$ ) erreichen die kleinen Atemwege. Die  $R_{5\text{Hz}}$  und die  $X_{5\text{Hz}}$  repräsentieren daher die kleinen Atemwege (73). Bei der peripheren Obstruktion besteht eine starke Frequenzabhängigkeit mit deutlich erhöhten Resistancewerten vor allem bei den niedrigen Frequenzen (48). Das heißt die niederfrequenten Atemwegswiderstände steigen hierbei deutlich stärker an als die höherfrequenten. Dies spiegelt sich vor allem in den Frequenzabhängigkeiten FDR und FDRa wieder, die sich auch in unserer Arbeit bei einer hohen Anzahl von Patienten (FDR: 93 Pat. und FDRa: 80 Pat.) nach Abschluss des Provokationstest oberhalb der festgelegten Grenzwerte befanden. Es ist damit aus den vorgenommenen Berechnungen ersichtlich, dass die Frequenzabhängigkeiten geeignet sind die Obstruktion unter der Histaminprovokation zu quantifizieren.

Bei den komplexen Parametern der Impulsoszillometrie Gesamtimpedanz Z und Resonanzfrequenz Fres kam es ebenfalls zu einer signifikanten Änderung infolge der Histaminprovokation. Bei der Resonanzfrequenz wurde der Grenzwert zur Obstruktion von 75 und bei der Gesamtimpedanz von 90 der 102 Patienten überschritten.

Mit diesen Ergebnissen konnten wir eine 2009 veröffentlichte Studie bestätigen, die Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung untersuchte und ebenfalls die Parameter Fres, Z und FDR als besonders sensitiv bei der Erfassung der Obstruktion einschätzte (64).

Die Änderung der Resonanzfrequenz spricht ebenfalls für eine relevante periphere Komponente der histamininduzierten Bronchialobstruktion, da diese bei vorwiegend zentraler Obstruktion in der Regel im Normbereich bleibt (48).

Die Erhöhung der Gesamtimpedanz war zu erwarten, da die Impedanz die Teilwiderstände Resistance und Reactance beinhaltet, die sich hinsichtlich ihres zeitlichen Zusammenhanges zwischen Druck und Fluss unterscheiden.

Auch die Reactance  $X_{5\text{Hz}}$  wurde betrachtet. Bei 58 Patienten (60%) kam zu einer Unterschreitung des Grenzwertes unter der Histaminprovokation.

Da die Reactance während einer Provokationsuntersuchung häufig durch den Nullpunkt verläuft, wird zur Vereinheitlichung der Auswertungsstrategie, die Verwendung der sich ihr direkt proportional verhaltenden Resonanzfrequenz  $F_{res}$  empfohlen (65).

Im Vergleich der Parameter der Impulsoszillometrie untereinander zeigten sich die stärksten Veränderungen bei der Gesamtimpedanz, der Resonanzfrequenz und der Resistance  $R_{5Hz}$  während der inhalativen Testung mit Histamin.

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass die Parameter  $R_{5Hz}$ ,  $F_{res}$ ,  $Z$  und die Frequenzabhängigkeiten  $FDR$  und  $FDRa$  offensichtlich geeignete Parameter darstellen, um die histamininduzierte Bronchialobstruktion zu quantifizieren.

Die Ergebnisse unserer Arbeit stützen damit ähnliche Ergebnisse vorausgegangener Analysen. Eine Arbeit wies beispielsweise sogar eine höhere Sensitivität der Impedanz  $Z$  im Vergleich zum  $FEV_1$  bei der bronchialen Provokation mit Histamin nach (81). Eine andere Studie verglich die Impulsoszillometrie ( $R_{5Hz}$ ,  $X_{5Hz}$ ), die Unterbrechermethode ( $R_{int}$ ), die transkutane Sauerstoffmessung ( $PtcO_2$ ) und die Bodyplethysmographie ( $sRaw$ ) während der unspezifischen Provokation mit Methacholin und konnte nachweisen, dass die Parameter der Impulsoszillometrie die besten Indikatoren für eine BHR bei Kindern darstellten (82). Eine andere Studie wiederum konnte die  $X_{5Hz}$  als adäquaten Parameter zum Nachweis der BHR mittels Methacholinprovokation verifizieren (83). Auch diese Untersuchung erfolgte bei Kindern. Im Gegensatz hierzu zeigte jedoch eine weitere Studie keinen Vorteil der impulsoszillometrischen Parameter im Vergleich zum  $FEV_1$  unter der Durchführung einer Methacholinprovokation bei Kindern (84).

Des Weiteren ergibt sich infolge unserer Ergebnisse die Annahme, dass sich die histamininduzierte Hyperreaktivität vor allem in den peripheren Atemwegen manifestiert. Einschränkend müssen hier jedoch auch die Entzündungs- und Remodelingprozesse in den kleinen Atemwegen, die bei obstruktiven Lungenerkrankungen eine wichtige Rolle spielen, bedacht werden (85 - 87). So scheinen die Entzündungsprozesse vor allem beim schweren und unkontrollierten Asthma bronchiale in den kleinen Atemwegen ausgeprägter zu sein als in den zentralen (88).

#### **4.3. Korrelation von $FEV_1$ und $sR_{tot}$ mit den Parametern der Impulsoszillometrie**

Gegenstand weiterer Untersuchungen war die Bestimmung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den klassischen lungenfunktionellen Parametern  $FEV_1$  und  $sR_{tot}$  einerseits und den Parametern der Impulsoszillometrie andererseits.

Die vergleichsweise niedrigen Korrelationskoeffizienten werden durch messmethodische Unterschiede erklärt (66, 68, 78, 80, 89). Das  $FEV_1$  wird, wie bereits erläutert, während eines forcierten Atemmanövers bestimmt, im Gegensatz zur Impulsoszillometrie, welche während der Ruheatmung aufgezeichnet wird. Da auch die  $sR_{tot}$  in Ruheatmung bestimmt wird, werden diesem Umstand die teilweise höheren Korrelationen mit den Resistances der Impulsoszillometrie zugeschrieben (64). Dies konnten wir in unseren Untersuchungen jedoch nicht bestätigen, zumal die  $sR_{tot}$  die zentralen Atemwege widerspiegelt im Gegensatz zur  $R_{5Hz}$ , die ihrerseits Prozesse in den peripheren Atemwegen darstellt. In unserer Studie korrelierte das  $FEV_1$  ( $r=-0,42$ ) sogar höher als die  $sR_{tot}$  ( $r=0,35$ ) mit der  $R_{5Hz}$ .

In einer Untersuchung an 30 Kindern mit cystischer Fibrose (91) wurden mittelgradige Korrelationen von dem  $FEV_1$  zur  $R_{5Hz}$ ,  $R_{20Hz}$ ,  $X_{5Hz}$ ,  $F_{res}$  und  $Z$  nachgewiesen. In einer anderen Studie an 337 Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen, wie Asthma bronchiale und cystischer Fibrose fanden sich sogar Korrelationskoeffizienten von  $> -0,6$  für das  $FEV_1$  und die  $R_{5Hz}$  und  $> 0,6$  für die  $R_{aw}$  und die  $R_{5Hz}$  (92).

Bei einer weiteren Studie an 216 Asthmapatienten lagen die Korrelationen von  $R_{5Hz}$  und  $Z$  zum  $FEV_1$  bei  $-0,49$  (84). Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie bestätigen.

Es sind in den letzten Jahren, wie bereits dargestellt, viele Arbeiten erschienen, die die Impulsoszillometrie mit der Spirometrie und/oder Bodyplethysmographie verglichen. Jedoch mussten letztendlich alle daran scheitern, dass die Gleichsetzung der Parameter, infolge der unterschiedlichen Einflussfaktoren denen sie unterliegen und der Tatsache, dass sie teilweise unterschiedliche (patho)physiologische Phänomene widerspiegeln, nicht möglich ist.

Nach der Provokation korrelierten die  $R_{5Hz}$ , die  $R_{35Hz}$  und die  $Z$  signifikant mit dem  $FEV_1$  und zur  $sR_{tot}$  die  $R_{5Hz}$  und die  $Z$ .

Die Reactance und die Frequenzabhängigkeiten  $FDR$  und  $FDRa$  wurden für die Korrelationen nach der Provokation nicht mehr hinzugezogen, da diese Werte während der Untersuchung teilweise durch den Nullpunkt verliefen und daher eine Berechnung der prozentualen Änderung rechnerisch nicht möglich war.

Nach Unterteilung der Patientengruppe in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität konnte zum  $FEV_1$  nur noch in der Gruppe der mittelgradigen BHR zur  $R_{20Hz}$  eine signifikante Korrelation berechnet werden. Die  $sR_{tot}$  korrelierte lediglich mit der  $Z$  in der Gruppe der mittelgradigen BHR.

Es liegt demzufolge in Bezug auf Ausmaß der Korrelation kein diagnostischer Zugewinn in der Unterteilung in der Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität vor.



#### **4.5. Änderung der impulsoszillometrischen Parameter nach Unterteilung in Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität**

Die komplexen Parameter Z, Fres und FDR vermochten in allen 3 Schweregraden der BHR die bronchiale Obstruktion verlässlich nachzuweisen.

Bei der leichten BHR war die FDRa kein ausreichender Parameter zum Nachweis einer Obstruktion (50% Grenzwertüberschreitung).

Ebenso ließ sich feststellen, dass nach Anwendung des bereits in Kapitel 2.5 erläuterten Algorithmus in der Gruppe der leichten BHR mittels Impulsoszillometrie lediglich 50% der Patienten als obstruktiv eingestuft werden konnten. In der Gruppe der mittelgradigen (69,5%) und der schwergradigen BHR (89,5%) gelang dieser Nachweis deutlich häufiger. Bei der  $X_{5\text{Hz}}$  fiel ebenfalls eine geringe Nachweisquote in der Gruppe der leichten BHR auf. Die höherfrequenten Resistances bei 20 und 35 Hz schienen in allen 3 Schweregraden kein ausreichendes Mittel zum Nachweis einer Obstruktion darzustellen.

Es wurden aufgrund dieses Ergebnisses auch nochmals die Nachweisquoten der Obstruktion mit Hilfe der klassischen lungenfunktionellen Parameter  $\text{FEV}_1$  und  $\text{sR}_{\text{tot}}$  betrachtet. Hierbei ließ sich auch bei der  $\text{FEV}_1$  eine deutlich verminderte Nachweisquote von nur 42% in der Gruppe der leichten BHR nachweisen, während die Nachweisquote der  $\text{sR}_{\text{tot}}$  bei 75% lag.

Es scheint also sowohl bei der Impulsoszillometrie (für die Parameter  $X_{5\text{Hz}}$ ,  $R_{5\text{Hz}}$  und FDRa), als auch bei der Spirometrie eine diagnostische Lücke im Bereich der leichten bronchialen Hyperreaktivität vorzuliegen.

Dies wurde im Vorfeld nicht erwartet und in der Literatur nicht beschrieben. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass in keiner der recherchierten Studien eine Unterteilung der Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität erfolgt war.

Es wurde in allen drei Gruppen die größten prozentualen Änderungen bei den komplexen Parametern Fres und Z und bei der  $R_{5\text{Hz}}$  verzeichnet. In den Untergruppen konnten signifikante Unterschiede lediglich für die Fres und die FDR (leicht/mittel und leicht/schwer) berechnet werden. Bei den übrigen Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede.

Es ist also davon auszugehen, dass die Fres und die FDR auch die am besten trennenden Messgrößen darstellen.

Aus den Berechnungen wurde somit ersichtlich, dass sich keine qualitativen Unterschiede im Reaktionsmuster der Parameter der Impulsoszillometrie bei den unterschiedlichen Schweregraden der bronchialen Hyperreaktivität nachweisen ließen.

## 5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich von drei lungenfunktionellen Untersuchungsmethoden, der Spirometrie, Bodyplethysmographie und Impulsoszillometrie, zur Quantifizierung der Bronchialobstruktion im Rahmen der unspezifischen pharmakologischen Provokation mit Histamin und weiterhin die Charakterisierung dieser induzierten Bronchialobstruktion mit Hilfe der Impulsoszillometrie.

Es wurden 102 Probanden untersucht bei denen infolge typischer Symptomatik, wie Husten und intermittierend auftretender Dyspnoe, der Verdacht auf eine bronchiale Hyperreagibilität bestand.

Die Bodyplethysmographie und die Spirometrie sind etablierte Verfahren zum Nachweis obstruktiver Ventilationsstörungen unterschiedlichster Genese, während die Impulsoszillometrie aufgrund der recht komplexen und daher auch schwierigen Interpretation immer noch vernachlässigt wird (70).

Die Vorteile dieser Untersuchung liegen jedoch auf der Hand. Es ist ein mobiles Verfahren, wird in Ruheatmung angewandt, das heißt sie ist mitarbeitsunabhängig und sie ist bei weitem nicht so kostenintensiv wie zum Beispiel die Bodyplethysmographie (64, 65, 70). Zudem ist sie gut geeignet zwischen einer peripheren und zentralen Obstruktion zu differenzieren, wozu sowohl die Spirometrie als auch die Bodyplethysmographie keine eindeutige Aussage erlauben.

Die ausreichende Eignung der Impulsoszillometrie zum Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung ist bereits ausreichend belegt (48, 64, 93, 94). Doch ist sie auch geeignet zum Nachweis der bronchialen Hyperreaktivität durch die inhalative Provokation mit Histamin und wenn ja, welche Parameter quantifizieren diese ausreichend häufig?

Wie ausgeprägt ist die Korrelation der impulsoszillometrischen Parameter zu denen der klassischen Lungenfunktion?

Bereits zu Beginn der Untersuchung zeigten sich bei den impulsoszillometrisch bestimmten Atemwegswiderständen Sollwertüberschreitungen bei einem geringen Anteil der Patienten. Das  $FEV_1$ , die  $MEF_{50}$  und die  $sR_{tot}$  zeigten zu diesem Zeitpunkt Normalbefunde.

Nach Interpretation der Messprotokolle der einzelnen Patienten wurden insgesamt 17 der 102 untersuchten Personen via Impulsoszillometrie als primär obstruktiv eingestuft. Bei 11 dieser Patienten lag eine periphere Obstruktion vor.

Dieses Ergebnis stützt die bereits in vorangegangenen Arbeiten postulierte Annahme, dass die Impulsoszillometrie periphere Obstruktionen, bedingt durch das wenig flussabhängige Messprinzip, sensitiver zu erfassen vermag (66, 95). Diese hohe Sensitivität der impulsoszillometrischen Parameter kann für Screening- und

Frühdiagnostik-Verfahren Vorteile bieten. Sie birgt aber wiederum auch das Risiko falsch positiver Ergebnisse im Sinne einer Überschätzung der Obstruktion (64).

Im Rahmen unserer Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Resonanzfrequenz  $F_{res}$ , die Gesamtimpedanz  $Z$ , die Frequenzabhängigkeiten  $FDR$  und  $FDR_a$  und die Resistance  $R_{5Hz}$  verlässliche Parameter zum Nachweis einer histamininduzierten Bronchokonstriktion sind. Die Reactances und Resistances der höheren Frequenzen sind bei alleiniger Betrachtung nicht ausreichend zur Quantifizierung der Obstruktion. Die diagnostische Relevanz der  $R_{20Hz}$  darf jedoch vor allem für die Berechnung der Frequenzabhängigkeiten nicht unterschätzt werden.

Bei insgesamt 70 Patienten wurde mittels Impulsoszillometrie die histamininduzierte Bronchialobstruktion nachgewiesen. Bei 61 dieser Patienten lag eine periphere Obstruktion vor.

Aus diesem Ergebnis lässt sich ableiten, dass sich die histamininduzierte Obstruktion offensichtlich vor allem in den peripheren Atemwegen abspielt. Dies ist unabhängig vom Schweregrad der bronchialen Hyperreaktivität. Einschränkend muss jedoch auf die Verneblereigenschaften des APS-Systems hingewiesen werden, da auch die Teilchengröße des applizierten Medikaments eine Rolle für den Ort der Bronchokonstriktion spielt. Eine zentrale Deposition findet jedoch, aufgrund von Verwirbelungen an jeder Bronchusaufteilung bei jeder inhalativen Medikamentengabe statt. Außerdem scheinen sich bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie dem Asthma bronchiale oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, Entzündungs- und Remodelingprozesse ebenfalls vor allem in den kleinen Atemwegen abzuspielen (85 - 88). Demzufolge liegt also die Ursache der vorwiegend peripheren Obstruktion nicht nur an der Substanz Histamin, sondern ist als multifaktoriell zu diskutieren.

Es wurden des Weiteren die Korrelationskoeffizienten der klassischen lungenfunktionellen Parameter zu den Parametern der Impulsoszillometrie vor und nach der Provokation bestimmt. Zu Beginn der Untersuchung fanden sich niedrige bis mittelgradige Korrelationen zu vielen Parametern der Impulsoszillometrie. Lediglich bei den  $X_{20Hz}$ ,  $X_{35Hz}$  und  $FDR$  zum  $FEV_1$  konnten keine relevanten Korrelationen nachgewiesen werden. Die  $sR_{tot}$  korrelierte nicht mit den Resistances bei 20 und 35 Hz.

Die vergleichsweise niedrigen Korrelationskoeffizienten zwischen den klassischen lungenfunktionellen Parametern  $sR_{tot}$  und  $FEV_1$  einerseits und den Parametern der Impulsoszillometrie andererseits werden durch methodische Unterschiede erklärt (68, 66, 78, 80, 89, 90). Sowohl die Bodyplethysmographie als auch die Impulsoszillometrie werden in Ruheatmung durchgeführt, während das  $FEV_1$  über ein forciertes Atemmanöver bestimmt wird.

Nach der Provokation konnten zum  $FEV_1$  nur noch geringe Korrelationen zur  $R_{5Hz}$ , zur  $R_{35Hz}$  und zur Z berechnet werden. Auch die  $sR_{tot}$  wies nur noch zur  $R_{5Hz}$  und zur Z signifikante Korrelationen auf.

Im Vergleich zu vorliegenden Untersuchungen fanden wir unsere Ergebnisse bestätigt (91, 96). In anderen Untersuchungen wurden jedoch deutlich höhere Korrelationen nachgewiesen (92).

Zur Abklärung ob die Impulsoszillometrie bei der Unterteilung der bronchialen Hyperreaktivität einen diagnostischen Zugewinn erbringen könnte, erfolgte die Unterteilung der Patientengruppe in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität.

Eine signifikante Korrelation fand sich nur noch in der Gruppe der mittelgradigen BHR zwischen  $FEV_1$  und  $R_{20Hz}$  und zwischen  $sR_{tot}$  und Z.

Es ergab sich nach Unterteilung in die Schweregrade der BHR die Auffälligkeit, dass in der Gruppe der leichten BHR die Nachweisquote des impulsoszillometrischen Parameters  $R_{5Hz}$  deutlich vermindert war (50%) im Vergleich zu den anderen Gruppen (mittel: 69,5%, schwer: 89,5%). Damit war auch die Gesamtnachweisquote für eine Obstruktion entsprechend vermindert. Auch das  $FEV_1$  zeigte nach Unterteilung so eine Verringerung der Nachweishäufigkeit in der Gruppe der leichten BHR (42%). Bei der  $sR_{tot}$  fand sich hingegen eine erwartete Nachweisquote von 72%. Es liegt also offensichtlich sowohl bei der Impulsoszillometrie als auch bei der Spirometrie eine diagnostische Lücke im Bereich der leichten bronchialen Hyperreaktivität vor.

Außerdem wurde nach der Unterteilung in die Schweregrade der bronchialen Hyperreaktivität die Häufigkeit der Grenzwertüberschreitung der einzelnen Parameter betrachtet. Hierbei wurde deutlich, dass die komplexen Parameter der Impulsoszillometrie Z, Fres, FDR in allen drei Schweregraden die bronchiale Hyperreaktivität verlässlich nachzuweisen vermochten.

Die  $FDR_a$  und die  $R_{5Hz}$  konnten in der Gruppe der leichten bronchialen Hyperreaktivität die Obstruktion nicht ausreichend häufig nachweisen. Die Reactance  $X_{5Hz}$  weist lediglich in der Gruppe der schweren bronchialen Hyperreaktivität die Obstruktion in ausreichendem Maß nach.

Zusammenfassend hat diese Arbeit gezeigt, dass die Impulsoszillometrie eine hervorragend geeignete Ergänzung zu den klassischen lungenfunktionellen Untersuchungen beim Nachweis der histamininduzierten Bronchokonstriktion darstellt.

Hierbei sind vor allem die komplexen Parameter Gesamtimpedanz Z, die Resonanzfrequenz Fres, die Resistance  $R_{5Hz}$  und die Frequenzabhängigkeiten FDR und  $FDR_a$  am besten geeignet, die Bronchusobstruktion verlässlich nachzuweisen.

Die Sensitivität der Impulsoszillometrie ist vergleichbar mit der der Spirometrie. Für Aussagen über die Spezifität dieser Untersuchungsmethode sind jedoch noch Untersuchungen an gesunden Probanden zu fordern.

Der diagnostische Nutzen der Impulsoszillometrie scheint vor allem in der Diagnostik peripherer Obstruktionen zu liegen, die bei der alleinigen Spirometrie übersehen werden könnten. Dies ist besonders relevant, da die Spirometrie gemeinhin als Mittel der 1. Wahl bei der Durchführung inhalativer Provokationstest angesehen wird.

Außerdem darf natürlich die fehlende Abhängigkeit von der Patientenmitarbeit und auch die gute Mobilität des Messplatzes nicht vergessen werden. Auch die Tatsache, dass keine Kammer wie bei der Bodyplethysmographie verwendet werden muss, ist vor allem für die Pädiatrie interessant.

Die sich in dieser Arbeit dargestellte Schwäche der Impulsoszillometrie beim Nachweis einer leichten bronchialen Hyperreaktivität muss jedoch bedacht werden.

Diese diagnostische Lücke liegt aber gemäß unserer Untersuchung bei der Spirometrie ebenfalls vor.

Durch die Kombination der Impulsoszillometrie mit einem der klassischen lungenfunktionellen Verfahren könnte diese Schwäche jedoch gut ausgeglichen werden.

Die Impulsoszillometrie könnte somit die Spirometrie bei Screeninguntersuchungen unterstützen und damit deren Sensitivität erhöhen (97).

## Literaturverzeichnis

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. (cited 08.05.2012)
2. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E: Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child*. 64. 1452-1456 (1989)
3. Wjst M, Dold S, Roell G, Reitmeir P, Fritzsche C, von Mutius E, Thiemann HH: Bronchial hyperreactivity and history of wheezing in children. *Eur J Pediatr*. 153. 682-686 (1994)
4. Mantzouranis EC: Taking your child's breath away - the extension of asthma's global reach. *N Engl J Med*. 358. 1211-1213 (2008)
5. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 9. 687-695 (1996)
6. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 149. 358-364 (1994)
7. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wölke G, Wjst M, Nowak D, Magnussen H, Wichmann HE: European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie*. 56. 97-303 (2002)
8. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H: Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J*. 9. 2541-2552 (1996)
9. Nowak D, von Mutius E: Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter: Risikofaktoren, Diagnose und Standardtherapie. *Dtsch Med Wochenschr*. 129. 509-516 (2004)
10. Nowak D, Suppli UC, von Mutius E: Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J*. 23. 359-360 (2004)
11. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 351. 1225-1232 (1998)

12. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, Varonier HS, Wüthrich B, Sennhauser FH: No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J.* 23. 407-413 (2004)
13. Akinbami LJ, Schoendorf KC: Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics.* 110. 315-322 (2002)
14. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, Falasca C, Paggi B, Guglielmi F, Ciofetta G: Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J.* 17. 881-886 (2001)
15. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T, Demir AU, Cöplü L, Sahin AA, Artvinli M: Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol.* 10. 261-265 (1999)
16. Fleming DM, Sunderland R, Cross KW, Ross AM: Declining incidence of episodes of asthma: a study of trends in new episodes presenting to general practitioners in the period 1989-98. *Thorax.* 55. 657-661 (2000)
17. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S, Carolei A, Piccioni P, Bugiani M, Lo Cascio V, Marinoni A, Poli A, de Marco R: Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol.* 111. 1232-1238 (2003)
18. Weiland SK, Pearce N: Asthma prevalence in adults: good news? *Thorax.* 59. 637-638 (2004)
19. Rackemann FM: A working classification of asthma. *Am J Med.* 3. 601-606 (1947)
20. Johansson SG, Lundahl J: Asthma, atopy, and IgE: what is the link? *Curr Allergy Asthma Rep.* 1. 89-90 (2001)
21. Beeh R, Buhl R: Pathogenese des Asthma bronchiale - Eröffnung neuer therapeutischer Perspektiven. *Med Klinik.* 96. 15-25 (2001)
22. Kroegel C, Jaeger L, Walker C: Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathological entity? *Eur Respir J.* 10. 513-515 (1997)
23. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 320. 271-277 (1989)

24. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmit P, Barkans J, Assoufi, Pfister R, Menz G, Robinson DS, Kay AB, Corrigan CJ: IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med.* 154. 1497-1504 (1996)
25. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G, Barkans J, Ying S, Kay: High-affinity IgE Receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 153. 1931-1937 (1996)
26. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP: Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 101. 834-846 (1998)
27. Sanak M, Sampson AP: Biosynthesis of cysteinyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 29. 306-313 (1999)
28. Settipane GA: Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med.* 74. 102-109 (1983)
29. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 104. 5-13 (1999)
30. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Auflage. 2009 [cited: 08.05.2012]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>
31. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Morr H, Nolte D, Rabe K, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H: Empfehlungen zur Asthma-Therapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie.* 52. 591-601 (1998)
32. Beeh K-M, Buhl R: Pathogenese des Asthma bronchiale – Eröffnung neuer Perspektiven. *Med Klin.* 96. 15-25 (2001)
33. Djukanović R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howarth RH, Holgate ST: Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 142. 434-457 (1990)
34. Macklem PT: Obstruction in small airways-a challenge to medicine. *Am J Med.* 52. 721-724 (1972)



35. Murray AB, Ferguson AC: A comparison of spirometric measurements in allergen bronchial challenge testing. Clin Allergy. 11. 87-93 (1981)
36. Becklake MR: Chronic airflow limitation: its relationship to work in dusty occupations. Chest. 88. 608-617 (1985)
37. Orehek J: Measurement of airway hyperresponsiveness in man. Eur J Resp Dis Suppl. 117. 42-61 (1982)
38. Seidel A: Atemstoßtest, Atemgrenzwert, Resistance und Fluß-Volumenkurve-Möglichkeiten einer umfassenden Charakterisierung der Atemwegsobstruktion und der Atemreserve. Pneumologie. 52. 437-438 (1998)
39. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 152. 77-120 (1995)
40. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G: A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med. 339. 1194-1200 (1998)
41. Reichel G: Standard und Praxis der funktionellen Diagnostik chronischer Lungenerkrankungen. Atemwegs-Lungenkh. 19. 67-72 (1993)
42. Thurlbeck WM: Pathology of chronic airflow obstruction. Chest. 97. 6S-10S (1990)
43. Smith HR, Irvin CG, Cherniack RM: The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. Chest. 101. 1577-1581 (1992)
44. Gonsior E, Krüger M, Meier-Sydow J: Die Durchführung inhalativer Antigen-Provokationsproben mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie. Acta Allergol. 31. 283-296 (1976)
45. Kanengiser S, Dozor AJ: Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. Pediatr Pulmonol. 18. 144-149 (1994)
46. Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children. J Asthma. 27. 137-147 (1990)
47. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF Jr: Oscillation mechanics of lungs and chest in man. J Appl Physiol. 8. 587-594 (1956)

48. Smith HJ, Vogel J, Arnold J, Eichler R: Impuls-Oszillometrie in der Früherkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen. Sonderausgabe IOS. Höchberg: Firma Jäger 1997
49. Niggemann B, Friedrichs F, Brosi, Köster H, Steinbrugger B, Seidenberg J: Unspezifische Provokationsverfahren in der pneumologischen Diagnostik. Monatsschr. Kinderheilkd. 147. 601-609 (1999)
50. Lindemann H, Leupold W. Bronchiale Provokation. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. pp. 162 – 173. Kohlhammer. Stuttgart 2003
51. Lindemann H, Leupold W. Lungenfunktionsdiagnostik im frühen Kindesalter. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. pp. 174-193. Kohlhammer. Stuttgart 2003.
52. Klein G: Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. Pneumologie. 52. 214-220 (1998).
53. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE: Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis. 132. 272-277 (1985).
54. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE: Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 75. 573- 577 (1985)
55. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL: The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir Med. 89. 209-214 (1995)
56. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE: Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. Thorax. 39. 912- 918 (1984)
57. Cockcroft D W, Berscheid BA: Standardization of inhalation provocation tests. Dose vs concentration of histamine. Chest. 672-675 (1982)
58. Yan K, Salome C, Woolcock AJ: Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. Thorax. 38. 55-61 (1983)
59. Bimie D, thoe Schwartzberg GW, Hop WC, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF: Does the outcome of the tidal breathing and dosimeter methods of assessing bronchial responsiveness in children with asthma depend on age? Thorax. 45. 199-202 (1990)

60. Bonnet R, Jörres R, Heitmann U, Magnussen H: Circadian rhythm in airway responsiveness and airway tone in patients with mild asthma. *J appl Physiol.* 71. 1598-1605 (1991)
61. Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, Newhouse MT: Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis.* 123. 195-199 (1981)
62. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 26. 319-338 (2005)
63. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests European community for steel and coal. *Eur Respir J.* 6. 5-40 (1993).
64. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H, Schauer J, Kahn T, Hoheisel G: Die Impulsoszillometrie in der Schweregradagnostik obstruktiver Lungenerkrankungen. *Pneumologie.* 63. 266-275 (2009)
65. Smith HJ, Schulze J, Zielen S: Impuls-Oszillometrie und Bodyplethysmographie. Methodische Grundlagen und klinische Interpretation der inhalativen unspezifischen bronchialen Provokation. *Pädiat. Prax.* 76. 401-413 (2010/2011)
66. Wouters EF: Total respiratory impedance measurement by forced oscillations: a non-invasive method to assess bronchial response in occupational medicine. *Exp Lung Res.* 16. 25-40 (1990)
67. Buhr W, Landser F, Reimnitz P: Lungenfunktionsuntersuchungen an gesunden und symptomarmen asthmakranken Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren. *Atemwegs-Lungenkrankh.* 13. 370-374 (1987)
68. Müller E, Harzendorf E, Merker G, Pleger E, Wilke A, Vogel J: Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz und Vergleichbarkeit oszillationsmechanischer Parameter. *Pneumologie.* 43. 339-347 (1989)
69. Clément J, Lándsér FJ, van de Woestijne KP: Total resistance and reactance in patients with respiratory compliants with and without airways obstruction. *Chest.* 83. 215-220 (1983)
70. Winkler J, Hagert-Winkler A, Witz H, Hoheisel G: Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie.* 63. 461-469 (2009)

71. Park JW, Lee YW, Jung YH, Park SE, Hong CS: Impulse oscillometry for estimation of airway obstruction and bronchodilation in adults with mild obstructive asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 98. 546-552 (2007)
72. Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A, Al-Deen JS: Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med.* 7. 56-64 (2007)
73. Husemann K, Haidl P, 1 C, Voshaar T, Kohlhäufel M: Lung Function Diagnostics for the Small Airways. *Pneumologie.* Epub ahead of print (2012)
74. Criëe CP: Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga und der Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Ganzkörperplethysmographie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle. Oberhaching 2009.
75. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH Jr: A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest.* 35. 327-335 (1956)
76. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>. (cited: 08.05.2012)
77. Vogelmeier C, Buhl R, Criëe CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H; Deutsche Atemwegsliga; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie.* 61. e1-40 (2007)
78. van Noord JA, Smeets J, Clément J, van de Woestijne KP, Demedts M: Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 150. 551-554 (1994)
79. Wise RA, Connett J, Kurnow K, Grill J, Johnson L, Kanner R, Enright P: Selection of spirometric measurements in a clinical trial, the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 151. 675-681 (1995)
80. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M: Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J.* 18. 564-570 (2001)

81. Snashall PD, Parker S, Ten Haave P, Simmons D, Noble MI: Use of an impedance meter for measuring airways responsiveness to histamine. *Chest*. 99. 1183-1185 (1991)
82. Klug B, Bisgaard H: Measurement of lung function in awake 2-4 year old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole body plethysmography. *Pediatr. Pulmonol*. 21. 290-300 (1996)
83. Kim HY, Shin YH, Jung da W, Jee HM, Park HW, Han MY: Resistance and reactance in oscillation lung function reflect basal lung function and bronchial hyperresponsiveness respectively. *Respirology*. 14. 1035-1041 (2009)
84. Bailly C, Crenesse D, Albertini M: Evaluation of impulse oscillometry during bronchial challenge testing in children. *Pediatr. Pulmonol*. 46. 1209-1214 (2011)
85. Kraft M: The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J*. 14. 1403-1417 (1999)
86. Shaw RJ, Djukanovic R, Tashkin DP, Millar AB, du Bois RM, Orr PA: The role of small airways in lung disease. *Respir Med*. 96. 67-80 (2002)
87. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M: The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 65. 141-151 (2010)
88. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, Delacourt C, Devillier P, Didier A, Dubus JC, Frachon I, Garcia G, Humbert M, Laurent F, Louis R, Magnan A, Mahut B, Perez T, Roche N, Tillie-Leblond I, Tunon de Lara M, Dusser D: Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev*. 18. 80-95 (2009)
89. Lándsér FJ, Nagles J, Demedts M, Billiet L, van de Woestijne KP: A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *J Appl Physiol*. 41. 101-106 (1976)
90. Petro W, Loytved G, Korn V, Konietzko N: Inhalativer bronchialer Provokationstest – diagnostische Aussagekraft verschiedener Funktionsmethoden (Spirographie, Pneumotachygraphie, Bodyplethysmographie, Oszillometrie). *Prax Klin Pneumol*. 37. 85-90 (1983)
91. Moreau L, Crenesse D, Berthier F, Albertini M: Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatr*. 98. 1019-1023 (2009)

92. Tomalak W, Radliński J, Pawlik J, Latawier W, Pogorzelski A: Impulse Oscillometry vs. body plethysmography in assessing respiratory resistance in children. *Pediatric Pulmonol.* 41. 50-54 (2006)
93. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK: Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatric Pulmonol.* 35. 214-219 (2003)
94. Kolsum U, Borrill Z, Roy K, Starkey C, Vestbo J, Houghton C, Singh D: Impulse oscillometry in COPD: identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes. *Respir Med.* 103. 136-143 (2009)
95. Kohlhäufel M, Brand P, Scheuch G, Schulz H, Häussinger K, Heyder J: Impulse oscillometry in healthy nonsmokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. *J Aerosol Med.* 14.1-12 (2001)
96. Kim CW, Kim JS, Park JW, Hong CS: Clinical applications of forced oscillation techniques (FOT) in patients with bronchial asthma. *Korean J Intern Med.* 16. 80-86 (2001)
97. Taube C, Jörres RA, Magnussen H: Akute Effekte von Bronchodilatoren auf Lungenfunktion und Dyspnoe bei Patienten mit COPD. *Pneumologie.* 54. 252-255 (2000)
98. Rothe R: Lungenfunktion leicht gemacht. p6. Jungjohann Verlag Neckarsulm 2009
99. Criée CP, Berdel D, Heise D, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rolke M, Sorichter S, Worth H, Wuthe H: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 2006

## Lebenslauf

**Name:** Maas, Sandra

**Geburtsdatum:** 02.05.1978

**Geburtsort:** Schönebeck/Elbe

**Adresse:** An der Hauptstraße 47  
39164 Wanzleben-Börde  
OT Eggenstedt

**Kontakt:** E-Mail: Sandra.Maas@med.ovgu.de  
Tel. privat: 0151/15343579  
Tel. dienstlich: 0391/6715412

**Staats-  
zugehörigkeit:** deutsch

**Familienstand:** ledig, ein Kind

**Bildungsweg:**

<b>1984-1991</b>	Polytechnische Oberschule „Hans Beimler“ Schönebeck/Elbe
<b>1991-1996</b>	Dr.-Tolberg-Gymnasium Schönebeck-Elbe
<b>1996-2002</b>	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Berufsabschluss:** **2002** Ärztliche Prüfung (Staatsexamen)

## **Berufspraxis**

### **Ärztin**

<b>im Praktikum</b>	<b>11/2002- 05/2004</b>	Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg
---------------------	-----------------------------	---

### **Assistenzärztin**

<b>in Weiterbildung</b>	<b>05/2004- 04/2010</b>	Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg, Fachbereich Pneumologie
-------------------------	-----------------------------	---

### **Fachärztin für**

<b>Innere Medizin</b>	<b>seit 04/ 2010</b>	Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg, Fachbereich Pneumologie
-----------------------	--------------------------	---

### **Elternzeit**

**12/2010-  
12/2011**

### **Fachärztin für**

<b>Innere Medizin</b>	<b>seit 12/ 2011</b>	Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg, Fachbereich Pneumologie
-----------------------	--------------------------	---

Sandra Maas

Eggenstedt, August 2012



## **Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Charakterisierung der histamininduzierten Bronchialobstruktion im Rahmen der  
unspezifischen Provokationstestung mit Hilfe der Impulsoszillometrie

In der Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Fachbereich  
Pneumologie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jens Schreiber

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen  
als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur  
Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation  
herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 07.08.2012

S. Maas

## **Danksagung**

Den folgenden Personen möchte ich besonders danken:

Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Durch seine fundierte Kritik und seinen beharrlichen Ansporn hat er zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.

Den Mitarbeiterinnen des Lungenfunktionslabors des städtischen Klinikums Dessau-Roßlau, Jana Lawrenz und Ivonne Thomas, für die geduldige Mitarbeit.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift verständnisvoll begleitet hat.